

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTÉ**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1505

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Jon IDOATE LACASIA**

le 24 mars 2023

**ANALYSE DE LA RELATION ENTRE LA SPECIFICITE ANCA ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE  
AU COURS DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA**

Directeur de thèse : Pr Grégory PUGNET

**JURY**

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC	Président
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES	Assesseur
Monsieur le Docteur Martin MICHAUD	Assesseur
Madame le Professeur Odile RAUZY	Suppléant

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
 Professeur BOUTAULT Franck  
 Professeur CARON Philippe  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur GRAND Alain  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MARCHOU Bruno  
 Professeur PERRET Bertrand  
 Professeur RISCHMANN Pascal  
 Professeur RIVIERE Daniel  
 Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

**P.U. Médecine générale**  
M. MESTHÉ Pierre  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeurs Associés**

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
Mme BOURGEOIS Odile  
M. BOYER Pierre  
M. CHICOULAA Bruno  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. PIPONNIER David  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène**

Mme MALAUAUD Sandra

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDY Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
Mme PUECH Marielle

A Monsieur le Professeur Laurent ALRIC

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

A Madame le Professeur Odile RAUZY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

A Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

A Monsieur le Docteur David RIBES

Praticien Hospitalier

Néphrologie

A Monsieur le Docteur Antoine HUART

Praticien Hospitalier

Néphrologie

A Monsieur le Docteur Martin MICHAUD

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

A Monsieur le Professeur Grégory PUGNET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

A mon frère le Dr Jokin Idoate Lacasia, pour son inestimable aide à la réalisation de ce travail

A ma famille et mes amis

## TABLE DES MATIERES

Table des matières .....	14
Table des tableaux.....	15
Table des figures.....	15
Liste d'abréviations .....	17
INTRODUCTION .....	19
I. Intérêt du sujet à l'étude .....	19
II. Généralités sur les vascularites associées aux ANCA .....	20
III. Risque cardiovasculaire des maladies auto-immunes.....	25
IV. Risque cardiovasculaire dans les vascularites associées aux ANCA.....	29
V. Conclusion .....	35
VI. Objectif de l'étude.....	35
MATERIEL ET METHODES .....	36
I.Type d'étude.....	36
II. Critères d'inclusion et de non inclusion .....	36
III. Données recueillies .....	37
IV. Définition des critères de jugement.....	38
V. Analyse statistique .....	39
RESULTATS.....	42
I. Description de la population .....	42
II. Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité dans la population étudiée .....	48
III. Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité par groupes selon la spécificité ANCA ..	52
IV. Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité à 10 et 20 ans de suivi .....	57
V. Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité selon la classification histo-clinique classique .....	58
VI. Analyse multivariée.....	61
DISCUSSION .....	62
I. Évènements cardiovasculaires majeurs dans les vascularites associées aux ANCA .....	63
II. Évènements cardiovasculaires majeurs et spécificité ANCA.....	67
III. Mortalite et spécificité ANCA .....	71
IV. Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité selon la classification histo-clinique classique .....	73
V. Arguments pour une nouvelle classification des vascularites associées aux ANCA .....	75
VI. Forces et limites .....	77
CONCLUSION .....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80
ANNEXES.....	92

Annexe 1 : Causes de mortalité dans notre population.....	92
Annexe 2 : Évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire.....	93
Annexe 3 : Courbes d'incidence et de survie selon positivité ANCA.....	95
Annexe 4 : Courbes d'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs, d'infarctus de myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux et courbes de survie et survie sans évènement majeur à 10 ans de suivi.....	97
Annexe 5 : Courbes selon classification histo-clinique classique.....	98
Annexe 6 : Serment d'Hippocrate .....	102

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Description de la population étudiée et comparaison par groupes selon statut ANCA.....	47
Tableau 2 : Évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité dans la population étudiée et par groupes selon statut ANCA.....	56
Tableau 3 : Analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox. ....	61
Tableau 4 : Causes de mortalité dans la population étudiée.....	92

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.....	42
Figure 2 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs dans la population étudiée..	48
Figure 3 : Incidence cumulée d'infarctus de myocarde dans la population étudiée.....	49
Figure 4 : Incidence cumulée d'accidents vasculaires cérébraux dans la population étudiée.....	49
Figure 5 : Courbe de survie globale dans la population étudiée.....	50
Figure 6 : Courbe de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur ou décès) dans la population étudiée.....	51
Figure 7 : Incidences cumulées d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux selon statut ANCA.....	533
Figure 8 : Courbes de survie selon statut ANCA.....	55
Figure 9 : Courbes de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur ou décès) dans les groupes statut ANCA.....	56
Figure 10 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents cardiovasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA... ..	59
Figure 11 : Courbes de survie et survie sans évènement majeur à 20 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA.....	60

Figure 12 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire dans la population étudiée. ....	93
Figure 13 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire dans les groupes statut ANCA et selon positivité ANCA. ....	94
Figure 14 : Incidences cumulées d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux selon la positivité ANCA. ....	95
Figure 15 : Courbe de survie selon positivité ANCA. ....	95
Figure 16 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire selon positivité ANCA. ....	96
Figure 17 : Probabilité de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur ou décès) selon positivité ANCA. ....	96
Figure 18 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde, accidents vasculaires cérébraux et courbes de survie et survie sans évènement majeur dans les groupes ANCA+ anti-PR3 et ANCA+ anti-MPO+. ....	97
Figure 19 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM. ....	98
Figure 20 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM. ....	99
Figure 21 : Probabilité de survie et survie sans évènement majeur à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM. ....	100
Figure 22 : Courbes de survie et survie sans évènement majeur à 10 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA et dans les groupes GPA et PAM. ....	101

## LISTE D'ABRÉVIATIONS

AAVTC : *ANCA-associated vasculitis Toulouse Cohort* ou cohorte toulousaine des vascularites associées aux ANCA.

ANCA: *anti neutrophil cytoplasmic antibodies* ou anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

AVC: accident vasculaire cérébral.

BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*.

CHIP : *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* ou hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé.

CHU: centre hospitalier universitaire.

CI: *confidence intervalle* ou intervalle de confiance.

CRP: protéine C réactive.

DFG: débit de filtration glomérulaire.

ECG: électrocardiogramme.

ECM: évènement cardiovasculaire majeur.

EULAR: *European League Against Rheumatism* ou league européenne contre le rhumatisme.

Fc: fragment cristallisable.

FFS : *Five Factor Score*.

GEPA: granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

GPA: granulomatose avec polyangéite.

HR: *hazard ratio*.

HSP: *heat shock protein* ou protéines de choc thermique.

HTA: hypertension artérielle.

ICAM: *intercellular adhesion molecule* ou molécule d'adhésion intercellulaire.

IDM: infarctus de myocarde.

IL: interleukine.

LDL: *low density lipoprotein* ou lipoprotéine de faible densité.

LES: lupus érythémateux systémique.

MAI: maladies auto-immunes.

MMP: métalloprotéases de la matrice extracellulaire.

MPO: myéloperoxydase.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORL: oto-rhino-laryngologie.

PAM: polyangéite microscopique.

PAN: périartérite noueuse.

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins.

PR: polyarthrite rhumatoïde.

PR3: protéinase 3.

DS: déviation *standard* ou écart type.

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française.

TIMP: *tissue inhibitor of metalloproteinase* ou inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase.

TNF: *tumor necrosis factor* ou facteur de nécrose tumorale.

URL : *Upper reference limit* ou limite supérieure de référence.

VAA: vascularites associées aux ANCA.

VCAM: *vascular cell adhesion molecule* ou molécule d'adhésion cellulaire vasculaire.

VDI: *Vasculitis Damage Index*.

VEGF: *vascular endothelial growth factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

## INTRODUCTION

### I. INTERÊT DU SUJET A L'ETUDE

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont un groupe de maladies immuno-médiées caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins de petit calibre qui est à l'origine de dommages tissulaires. Elles sont pour la plupart associées à la présentation d'auto-anticorps contre le cytoplasme des neutrophiles (ANCA)<sup>1</sup>. Deux spécificités d'ANCA ont prouvé leur association aux VAA : les ANCA dirigés contre la protéinase 3 (PR3) et les ANCA dirigés contre la myéloperoxydase (MPO). Les VAA sont traditionnellement classifiées selon des critères histo-cliniques en trois catégories : granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)<sup>2</sup>. Il s'agit de maladies rares, dont l'incidence varie entre 0,4 - 11,9 cas par million d'habitants pour la GPA à 0,5 - 24 cas par million d'habitants pour la GEPA<sup>1</sup>. Elles sont à l'origine de tableaux cliniques très diverses et potentiellement graves.

Malgré l'apparition de traitements immunosuppresseurs efficaces, la morbi-mortalité des VAA reste élevée<sup>3</sup>. Une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de VAA sont les accidents cardiovasculaires, qui sont surreprésentés par rapport à la population générale<sup>4</sup>. La physiopathologie du risque cardiovasculaire accru dans les VAA reste à ce jour mal comprise, rendant sa prise en charge difficile.

Depuis une dizaine d'années, des propositions ont été réalisées pour une nouvelle classification des VAA selon la spécificité ANCA présenté par le patient<sup>5-7</sup>. Plusieurs études ont montré une association entre la spécificité ANCA et certaines caractéristiques cliniques et évolutives des VAA comme la mortalité et la probabilité de récurrence<sup>8,9</sup>. Certains résultats pointent dans la direction d'une possible association entre la présence d'ANCA de type anti-MPO et un risque cardiovasculaire accru<sup>4</sup>. Néanmoins, il n'y a pas, à notre connaissance, d'études qui confirment cette association.

La Médecine Interne, en tant que discipline au carrefour des spécialités médicales, doit apporter une vision holistique à la prise en charge des maladies complexes dont les VAA font partie. Il semble raisonnable que nous poursuivions l'acquisition de connaissances sur ces maladies par la réalisation d'une étude visant à déterminer la relation éventuelle entre la spécificité ANCA et le risque cardiovasculaire des patients présentant une VAA et participer ainsi à la discussion actuelle sur les nouvelles propositions de classification des VAA.

## II. GENERALITES SUR LES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

### 1. DEFINITION ET CLASSIFICATION

Le terme vascularite désigne un groupe de maladies dont la caractéristique commune est l'inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins<sup>2</sup>. Nous distinguons deux catégories principales selon leur étiologie : infectieuses et non infectieuses. Les vascularites non infectieuses englobent des entités nosologiques très diverses, traditionnellement définies selon les critères de la *Chapel Hill Consensus Conference* dont la dernière actualisation date de 2012<sup>2</sup>. Parmi les critères employés pour la distinction des différentes vascularites non infectieuses nous retrouvons la taille des vaisseaux atteints, la présence ou l'absence de dépôts d'immunoglobulines sur la paroi des vaisseaux à l'analyse immuno-histo-chimique et des éléments clinico-biologiques.

Les VAA sont des vascularites non infectieuses caractérisées par l'inflammation et nécrose de la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibre, l'absence voir une très faible quantité de dépôts d'immunoglobulines sur la paroi vasculaire à l'analyse immuno-histo-chimique et la présence fréquente mais non obligatoire d'anticorps dirigés contre les granulocytes cytoplasmiques des polymorphonucléaires neutrophiles ou ANCA.

La physiopathologie des VAA reste à ce jour mal comprise. Néanmoins, les données cliniques ainsi que les études *in vitro* et *in vivo* dont nous disposons soutiennent l'hypothèse d'un rôle central des ANCA dans la constitution des VAA<sup>10</sup>.

Nous retrouvons deux sous-types d'ANCA dont l'intérêt clinique a été jusqu'au présent établi : l'anti-protéinase 3 (anti-PR3) et l'anti-myéloperoxydase (anti-MPO). La PR3 est une sérine protéase localisée au sein des granules azurophiles des phagocytes, principalement les polymorphonucléaires neutrophiles mais aussi les monocytes et les macrophages. Elle peut être exprimée à la surface des polymorphonucléaires neutrophiles notamment lors des processus apoptotiques participant à une dysrégulation de la réponse immune et favorisant la persistance d'un environnement pro-inflammatoire<sup>11</sup>. La MPO est une glycoprotéine également présente dans les granulations azurophiles des polymorphonucléaires neutrophiles qui participe à la réponse anti-infectieuse lors de sa sécrétion en générant des produits intermédiaires réactifs<sup>12</sup>. Elle est aussi à l'origine du processus de peroxydation lipidique aux sites inflammatoires et certaines études ont montré une association directe avec le processus d'athérosclérose et les complications cardiovasculaires<sup>13</sup>.

Le consensus scientifique actuel distingue trois formes de VAA selon ses caractéristiques histo-cliniques<sup>2</sup>:

- Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement appelée granulomatose de Wegener) : caractérisée cliniquement par une atteinte prédominante au niveau ORL,

pulmonaire et rénale et, histologiquement, par une inflammation granulomateuse. Il existe une association avec les ANCA de type anti-PR3, présents dans environ 75% des cas contre seulement 20% des cas présentant des ANCA de type anti-MPO<sup>14</sup>.

- Polyangéite microscopique (PAM): caractérisée cliniquement par une atteinte prédominante au niveau rénal et pulmonaire et, histologiquement, par une inflammation centrée sur les vaisseaux sanguins non granulomateuse. Il existe une association avec les ANCA de type anti-MPO qui sont présents dans environ 60% des cas contre 30% pour les ANCA de type anti-PR3<sup>14</sup>.
- Granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement appelée maladie de Churg et Strauss) : caractérisée par une hyperéosinophilie sanguine, de l'asthme et souvent une atteinte vascularitique de l'appareil respiratoire et, histologiquement, une inflammation granulomateuse. Les ANCA sont positifs chez environ 50% des patients avec une prédominance des anti-MPO (45% contre 5%)<sup>14</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

Les VAA sont des maladies rares, avec une prévalence historique estimée de 48-184 cas par million d'habitants<sup>1</sup>. La prévalence présente une tendance à la hausse depuis une vingtaine d'années, certains travaux la situant jusqu'à 300 - 421 cas par million d'habitants, possiblement du fait d'une amélioration de la survie ainsi qu'une meilleure identification des cas<sup>1,15</sup>. La distribution des cas n'est pas uniforme : d'après la révision de Kitching *et al.* publiée en 2020 la prévalence de GPA est estimée entre 2,3 et 146 cas par million d'habitants tandis qu'elle est estimée entre 9 et 94 cas par million d'habitants pour la PAM et entre 2 et 22,3 pour la GEPA. Il existe une plus forte prévalence de GPA chez les populations à ascendance européenne tandis que la PAM est plus prévalente en Asie (Chine et Japon). Un gradient nord-sud avec diminution de l'incidence vers l'équateur a été décrit pour la GPA<sup>1</sup>.

## 3. CLINIQUE

Le tableau clinique des VAA varie de façon très importante d'un patient à l'autre. Nous pouvons retenir comme atteintes principales<sup>1</sup> :

- Symptômes généraux : perte de poids, asthénie, myalgies et arthralgies.
- Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL) : rhinite, sinusite, laryngite, otite et surdit e.

- Atteinte pulmonaire : dyspnée, toux et hémoptysie par hémorragie intra-alvéolaire, nodules pulmonaires excavés et, plus rarement, pneumopathie interstitielle, souvent associée à la présence d'ANCA anti-MPO. L'asthme est quasi constant dans la GEPA.
- Atteinte rénale : le plus souvent glomérulonéphrite rapidement progressive avec hématurie, protéinurie et élévation de la créatinine sanguine.
- Atteinte oculaire : masse orbitale ou rétro-orbitale, sclérite, uvéite et vascularite rétinienne.
- Atteinte cutanée : purpura, ulcère cutané, livedo reticularis et nodules cutanés.
- Atteinte neurologique : mononévrite multiple, polyneuropathie sensitive et atteinte du système nerveux central vasculaire ou inflammatoire.
- Autres : atteinte cardiaque (myocardite, péricardite, troubles du rythme), atteinte gastrointestinale.

#### 4. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des GPA et PAM peut être divisée en traitement d'induction de la rémission ou d'attaque et traitement de maintien de la rémission ou d'entretien<sup>16,17</sup>.

Le traitement d'induction de la rémission utilise des glucocorticoïdes par voie systémique, orale ou intraveineuse, en décroissance rapide<sup>18</sup>, associés à un deuxième agent immunosuppresseur. Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité de la maladie initiale, évaluée par le score pronostique FFS (*Five Factor Score*), et des caractéristiques du patient comme son âge, ses antécédents et son désir reproductif<sup>19,20</sup>.

L'utilisation du cyclophosphamide, par voie orale ou intraveineuse, associée aux corticoïdes, a démontré son efficacité pour induire la rémission des VAA et améliorer la survie globale<sup>21,22</sup>.

L'étude RAVE publié en 2010 a montré la non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide<sup>23</sup> et il est même recommandé en première intention dans certaines situations cliniques du fait d'un profil de toxicité moins sévère que le cyclophosphamide<sup>16</sup>. Néanmoins, son statut vis-à-vis des formes très graves (hémorragie alvéolaire nécessitant ventilation mécanique et insuffisance rénale sévère avec créatininémie supérieure à 4 mg/dL (354 micromol/L)) reste discuté, ces patients ayant été exclus de l'étude princeps.

L'administration concomitante de rituximab et cyclophosphamide a été évaluée par l'étude RITUXVAS retrouvant une non-supériorité par rapport au traitement par cyclophosphamide seul ; malgré des résultats satisfaisants quant à la rémission des atteintes vascularitiques rénales, l'utilisation d'un

régime combinant les deux molécules reste discutée et ne fait pas l'objet d'un consensus du fait entre autres de ses nombreux effets indésirables<sup>24</sup>.

Concernant les échanges plasmatiques, son utilisation est discutée au cas par cas et n'est recommandée qu'en cas de double positivité pour les anticorps anti membrane basale glomérulaire et ANCA, de forte risque de progression à un stade d'insuffisance rénale terminal<sup>18,25</sup> et, selon certains groupes d'experts, en cas d'hémorragie alvéolaire sévère<sup>17</sup>.

Le méthotrexate a fait preuve de sa non infériorité par rapport au cyclophosphamide dans le traitement d'induction quand il est associé aux corticoïdes mais il est plus à risque de rechute précoce dans les formes systémiques<sup>26,27</sup>. Le mycophénolate mofétil a également prouvé sa non infériorité contre le cyclophosphamide pour l'induction de la rémission clinique mais il est également associé à un risque de rechute plus important, notamment dans le groupe présentant des ANCA de type anti-PR3<sup>28</sup>. D'après les dernières recommandations de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) de 2016 le méthotrexate comme le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés en association avec des glucocorticoïdes en traitement d'induction pour les formes non sévères sans risque vital<sup>17</sup>. L'azathioprine n'est pas recommandée dans le traitement d'induction de la rémission des VAA n'ayant pas démontré sa supériorité contre placebo<sup>29</sup>.

Finalement, des données récentes suggèrent l'intérêt de l'avacopan, un inhibiteur du récepteur de la molécule du complément C5a, dans le traitement d'induction des VAA permettant une diminution de la posologie voir la substitution totale des corticoïdes<sup>30,31</sup>.

Le choix du traitement d'entretien dépend également de la présentation clinique initiale et la réponse au traitement d'induction employé<sup>16,17</sup>. Globalement, nous retenons l'intérêt du rituximab en perfusions périodiques (tous les 4 à 6 mois), de l'azathioprine<sup>32</sup>, du méthotrexate<sup>33</sup> et du mycophénolate mofétil<sup>34</sup>.

Concernant la GEPA, la rémission est obtenue dans la majorité des cas avec l'utilisation de corticoïdes seuls<sup>20</sup>. En cas d'atteinte sévère avec risque de dommage tissulaire ou vital des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, l'azathioprine et le méthotrexate peuvent être utilisés<sup>26,35</sup>. Le traitement d'entretien utilise des corticoïdes à faible dose et, si nécessaire, l'azathioprine ou le méthotrexate. Le rituximab peut être utilisé dans des cas réfractaires au traitement habituel. Finalement, des études ont montré l'efficacité du mépolizumab dans certaines formes de la maladie<sup>36</sup>. L'asthme doit être traité de façon indépendante selon les recommandations actuelles de bonnes pratiques de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF<sup>37</sup>).

## 5. PRONOSTIC

Avant la découverte des traitements immunosuppresseurs actuels, l'évolution naturelle de la maladie était sombre avec une mortalité de 80% à un an du diagnostic. Le pronostic a été nettement amélioré par l'utilisation du cyclophosphamide et secondairement des autres traitements mentionnés ci-dessus, avec actuellement environ 90% des patients atteignant la rémission après un premier épisode de VAA<sup>38</sup>. Néanmoins, la morbi-mortalité des patients atteints de VAA reste élevée par rapport à la population générale<sup>3,39</sup>.

Concernant la mortalité, nous distinguons la mortalité précoce de la mortalité tardive selon si le décès se produit avant ou après la première année depuis le diagnostic de la maladie. La mortalité précoce est dominée par les infections et l'activité de la vascularite<sup>40</sup>, tandis que la mortalité tardive est liée en premier lieu aux accidents cardiovasculaires suivis par les néoplasies et les infections<sup>41</sup>.

## 6. INTERET D'UNE NOUVELLE CLASSIFICATION

La nomenclature de Chapel Hill s'appuyant sur des critères histo-cliniques présente certaines limitations en pratique clinique courante du fait notamment du chevauchement des syndromes cliniques entre la GPA et la PAM. Depuis plusieurs années des groupes d'experts proposent une classification alternative selon des critères immunologiques, ayant comme facteur différentiel la spécificité ANCA présentée par le patient<sup>5,6</sup>.

Plusieurs études ont été réalisées sur le sujet, concluant à l'existence d'une association entre la spécificité ANCA (anti-MPO ou anti-PR3) et des caractéristiques génétiques<sup>42</sup>, certaines présentations cliniques<sup>9</sup>, le profile cytokinique<sup>43</sup>, la réponse sérologique au traitement<sup>44</sup>, le risque de récurrence<sup>6</sup> et la mortalité<sup>6</sup>.

D'autres études doivent être réalisées afin de poursuivre la recherche d'arguments pour l'intérêt d'une généralisation de cette classification.

### III. RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

#### 1. GENERALITES

L'athérosclérose est caractérisée par une inflammation chronique des parois artérielles déclenchée par la rétention sous-endothéliale de lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B également appelées *low-density lipoproteins* (LDL)<sup>45,46</sup>. Les particules LDL accumulées dans l'intima subissent des modifications oxydatives qui seraient responsables d'une activation des cellules inflammatoires siégeant dans l'intima, qui sécrètent à leur tour des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires (dont le TNF-alpha) qui activent les leucocytes circulants ainsi que les cellules endothéliales locales, promouvant la poursuite du recrutement des cellules de l'inflammation<sup>45</sup>. Parallèlement, les lipoprotéines de l'espace extra-cellulaire de l'intima sont phagocytées par des macrophages, que le métabolisme des lipoprotéines transforme en cellules spumeuses. Ces cellules spumeuses, dont la formation entraîne une diminution du cholestérol extra-cellulaire toxique, finissent par périr dans les lésions athéromateuses avancées, versant son contenu au milieu extracellulaire et contribuant à la majoration de la plaque d'athérome<sup>47</sup>. Ce processus conduit à un épaissement progressif de l'intima avec une diminution de son élasticité et une réduction de la lumière vasculaire et du flux sanguin, entraînant un risque de rupture de la plaque conduisant aux évènements cardiovasculaires majeurs (ECM) comme les infarctus de myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC)<sup>49</sup>.

L'existence d'un risque cardiovasculaire accru dans certaines maladies auto-immunes est bien connue depuis au moins une vingtaine d'années<sup>50</sup>. Parmi les exemples les plus étudiés nous retrouvons la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES).

Concernant la PR, l'étude menée par Lindharsen *et al.* sur une cohorte danoise a montré un risque d'IDM de 1,7 (CI 95% : 1,5 - 6,9) par rapport à la population générale, similaire à celui des patients atteints de diabète de type 2 ou à celui des patients sains avec 10 ans d'avance<sup>51</sup>. Certains auteurs attribuent jusqu'à un tiers des décès des patients atteints de PR à des causes cardiovasculaires<sup>52</sup>. Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie, diabète, sédentarisme et tabagisme, entre autres) sont surreprésentés chez les patients atteints de PR mais cela ne suffit pas à expliquer leur surrisque cardiovasculaire<sup>53</sup>.

Quant au LES, la forte prévalence d'athéromatose est connue depuis les années 1970, des séries d'autopsies montrant la présence d'athérosclérose significative dans plus de 50% des patients<sup>54</sup>. Déjà en 1976 Urowitz *et al.* décrivaient une distribution bimodale de la mortalité chez les patients atteints de LES, la mortalité précoce étant dominée par les infections et le dommage d'organe lié à la maladie et la mortalité tardive dominée par les causes cardiovasculaires<sup>55</sup>. Des études plus récentes rapportent un risque d'IDM et d'AVC entre deux et dix fois celui de la population générale chez les patients atteints de LES<sup>56</sup>. La prévalence de cardiopathie ischémique dans le LES est estimée entre 8% et 16%<sup>57</sup>, allant

jusqu'à 34% dans certaines séries comme celle réalisée par Esdaile *et al.* sur deux cohortes de patients canadiens<sup>58</sup>. Cette même série retrouvait 16% d'AVC chez les patients atteints de LES. En France, les causes cardiovasculaires représentent entre 35,7% et 49,5% des causes de décès chez les patients atteints de LES selon l'étude de Thomas *et al.*<sup>59</sup>. Comme pour la PR, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels présents chez les patients atteints de LES ne suffisent pas à expliquer une telle prévalence des complications cardiovasculaires<sup>58</sup>.

## 2. HYPOTHESES DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES EXPLIQUANT LE SURRISQUE CARDIOVASCULAIRE DES MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI)

Les mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer le surrisque cardiovasculaire des maladies auto-immunes sont diverses et ne font pas consensus. Néanmoins, il est globalement accepté qu'il s'agit de l'interaction entre les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et des facteurs de risque cardiovasculaire non traditionnels en lien avec la maladie qui seraient à l'origine d'une dysfonction endothéliale qui constitue une des étapes initiales de l'athéromatose<sup>48</sup>.

Les connaissances actuelles concernant l'athérosclérose donnent un rôle prépondérant au système immunitaire et en particulier à la réponse inflammatoire dans la genèse et l'aggravation des plaques d'athérome<sup>60</sup>.

L'importance des lymphocytes T a été démontrée sur des modèles animaux, comme l'étude d'Emeson *et al.* qui montrait une réduction de la formation de stries lipidiques chez des souris déplétées en lymphocytes T CD4+ et CD8+<sup>61</sup>. L'étude menée par Laurat *et al.* en 2001 suggérait un pronostic cardiovasculaire péjoratif en cas de réponse immunitaire médiée par les lymphocytes Th1<sup>62</sup>.

Le rôle des molécules de LDL-oxydées (ox-LDL) semble également important, la présence d'auto-anticorps dirigés contre ces molécules étant prédictive de progression athéromateuse et de décès selon certains auteurs<sup>63</sup>. Toutefois, d'autres études ont suggéré un rôle protecteur des anticorps anti-ox-LDL<sup>64</sup>.

Certaines études pointent le rôle des protéines de choc thermique ou *heat-shock proteins* (HSP), un groupe de protéines exprimées par les cellules dans des situations de stress : des taux d'anti-HSP65 ont été détectés chez les patients atteints d'athérosclérose<sup>65</sup>. Néanmoins, ces résultats ont été contestés par d'autres travaux qui ne retrouvaient pas d'association entre les HSP et le risque cardiovasculaire<sup>66</sup>.

Les auto-anticorps, présents dans la plupart des MAI, sont également des facteurs d'accélération du processus athéromateux par leur liaison et activation des cellules endothéliales<sup>67</sup>.

Un remodelage vasculaire excessif médié par des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMPs) a été également décrit dans l'athérosclérose. La production de MMPs est stimulé par les cytokines pro-inflammatoires dont le taux est élevé dans les MAI<sup>67</sup>.

Le rôle de la protéine C réactive (CRP) a été également étudié. L'élévation du taux de CRP est associé à un surrisque cardiovasculaire<sup>57</sup>, et des études *in vitro* ont montré une réduction de la capacité de vasodilatation des vaisseaux sanguins via la production de NO suivant l'exposition à la CRP<sup>68</sup>. La CRP a aussi des propriétés pro-athérogéniques via l'activation du système du complément, l'induction de production endothéliale de protéine chimiotactique monocytaire de type 1, la sécrétion d'endothéline 1 et d'interleukine 6, l'induction de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et sélectines) et la stimulation de la production monocytaire de facteur tissulaire<sup>69-71</sup>.

Le rôle des lymphocytes Th17, liés à certaines situations d'auto-immunité, est plus discuté, avec des données indiquant une action soit protectrice soit délétère selon le contexte et le micro-environnement cytokinique<sup>72</sup>.

L'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium, étape fondamentale pour la migration des cellules de l'immunité dans la paroi vasculaire, est induite par des médiateurs de l'inflammation comme le TNF-alpha, interleukine-1 (IL-1) et la CRP, médiateurs que nous retrouvons surreprésentés dans les maladies auto-immunes<sup>70,73</sup>.

Finalement, d'autres éléments comme un taux élevé d'homocystéine ont été proposés, mais restent plus discutés<sup>67</sup>.

L'ensemble de ces éléments associés aux connaissances physiopathologiques sur la formation de la plaque d'athérome et notamment le rôle des cytokines pro-inflammatoires permettent de conclure que l'inflammation systémique agit comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant<sup>74</sup>.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, il est important de noter certaines particularités chez les patients atteints de MAI. La première est l'existence d'une « paradoxe lipidique » ou *lipid paradox*, terme qui fait référence à la diminution du taux de cholestérol total, HDL et LDL lors des phases d'activité de la maladie, qui présente une ré-augmentation lors de l'atteinte de la rémission<sup>75</sup>. Certaines études suggèrent un rôle central des cytokines, ayant montré une diminution du taux de cholestérol total et des fractions lipidiques suivant l'administration exogène de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'IL-6 dans des modèles animaux et humains<sup>76</sup>. D'autres auteurs ont rapporté un effet du TNF et d'IL-6 sur les récepteurs éboueurs ou *scavenger receptors* des macrophages, favorisant l'accumulation d'ox-LDL et la formation des cellules spumeuses et potentiellement expliquant à la fois l'existence d'une « paradoxe lipidique » et l'effet délétère de

l'inflammation sur le processus d'athérosclérose<sup>77</sup>. Une deuxième particularité est l'absence de consensus concernant l'obésité comme facteur prédictif péjoratif du fait de l'existence d'une cachexie chez certains patients atteints de MAI, en probable lien avec l'état d'hypercatabolisme et pouvant être indicatrice de l'activité de la maladie<sup>78</sup>.

## IV. RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS LES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

### 1. GENERALITES

Nous avons déjà mentionné l'importance des complications cardiovasculaires dans les VAA, au point qu'elles constituent la deuxième cause de mortalité toutes causes confondues et la première cause de mortalité tardive (après la première année depuis le diagnostic)<sup>41</sup>.

Plusieurs auteurs ont signalé l'existence d'une athérosclérose accélérée chez les patients atteints de VAA<sup>39,68,69</sup>. Comme nous avons vu, la dysfonction endothéliale constitue une étape fondamentale du processus d'athérosclérose. Elle peut être mesurée par des différentes méthodes dont les plus utilisées en recherche clinique sont la dilatation médiée par flux au niveau de l'artère brachiale et la fluxmétrie laser Doppler<sup>67</sup>.

L'étude réalisée par Bacon *et al.* en 2002 a évalué la capacité de vasodilatation médiée par flux sur l'artère brachiale suivant le relâchement d'une manche pneumatique gonflée à pression supra-systolique sur le bras ipsilatéral chez 24 patients atteints de VAA, retrouvant une réponse altérée par rapport aux patients sains<sup>50</sup>.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Filer *et al.* dans une population de 55 patients atteints de VAA et périartérite noueuse (PAN) chez qui la dilatation médiée par flux au niveau de l'artère brachiale ainsi que la réponse de la microcirculation dermique à l'acétylcholine mesurée par fluxmétrie Doppler étaient diminuées par rapport aux contrôles sains<sup>81</sup>.

Une autre étude, réalisé par Booth *et al.* en 2003 chez 31 patients atteints de VAA, retrouvait une rigidité artérielle élevée par rapport aux contrôles, dont l'intensité était corrélée à l'activité de la maladie<sup>82</sup>.

Chironi *et al.* ont évalué la présence de plaques d'athérome au niveau carotidien, fémoral et de l'aorte abdominale chez 50 patients atteints de vascularites primitives (dont 39 atteints de VAA et 5 de PAN). Les auteurs ont retrouvé une fréquence accrue de plaques d'athérome par rapport à la population générale malgré une fréquence similaire de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels<sup>80</sup>.

En 2015 Booth *et al.* ont testé la fonction endothéliale de 21 patients atteints de VAA par pléthysmographie de l'avant-bras suivant la perfusion d'acétylcholine, retrouvant une réponse perturbée par rapport à la population générale<sup>83</sup>. Cette réponse était corrélée au taux de CRP et à l'activité de la maladie (mesurée selon le *Birmingham Vasculitis Activity Score* ou BVAS) et était réversible à 3 mois après traitement par infliximab.

L'athérosclérose est la cause principale des ECM comme l'IDM et l'AVC<sup>84</sup>. Il n'est donc pas surprenant de retrouver une augmentation de l'incidence de ces événements chez les patients atteints d'une VAA par rapport à la population générale.

L'étude réalisée en 2009 par Morgan *et al.* sur une cohorte de 113 patients atteints de VAA a montré un risque de 2,23 de présenter un ECM par rapport à une population contrôle de patients atteints d'insuffisance rénale chronique non inflammatoire (CI 95% : 1,1 – 4,4)<sup>85</sup>. Dans cette étude, la définition d'ECM incluait les IDM, les AVC, l'angor d'apparition récente, les événements vasculaires périphériques symptomatiques et les accidents ischémiques transitoires.

Dans l'étude réalisée par Suppiah *et al.* en 2011 sur 535 patients de la cohorte EUVAS suivis pendant 5 ans l'incidence globale d'ECM à 5 ans de suivi était de 74 (13,8%) incluant la mortalité de cause cardiovasculaire, les AVC, les IDM et les chirurgies coronariennes ; 7,9% des patients ont présenté un IDM ou bénéficié d'une chirurgie coronarienne, 4,7% ont présenté un AVC et 6% sont décédés de cause cardiovasculaire<sup>86</sup>. La mortalité cardiovasculaire était 3,7 (CI 95% : 3,2 – 4,3) fois plus importante que celle attendue dans la population générale.

L'étude réalisée par Aviña-Zubieta *et al.* en 2016 sur une cohorte canadienne de patients atteints de GPA sur une période de 14 ans rapportait une incidence de 4,5% pour l'IDM (soit 11,7 pour 1000 patient-années) et de 3,57% pour l'AVC (soit 9 pour 1000 patient-années), avec un risque de 2,58 (CI 95% : 1,64 – 4,07) et 2,79 (CI 95% : 1,64 – 4,74) respectivement quand comparée à la population contrôle<sup>87</sup>.

En 2018 Houben *et al.* ont publié une méta-analyse retrouvant un risque relatif de 1,65 (95% CI : 1,23 - 2,2) pour la survenue d'un ECM (AVC et IDM confondus), de 1,60 pour l'IDM (CI 95% : 1,39 - 1,84) et de 1,20 pour l'AVC (CI 95% : 0,98 - 1,48) chez les patients atteints de VAA par rapport à des contrôles sains<sup>88</sup>.

En France, l'étude publiée en 2019 par Mourguet *et al.* sur une cohorte de 125 patients atteints de VAA a retrouvé une incidence de 7,2% pour l'IDM et de 10% pour l'AVC<sup>4</sup>. Le risque de coronaropathie était 4,22 (CI 95% : 1,52 - 11,68) fois plus important et le risque d'AVC ischémique 4,65 (CI 95% : 4,06 - 5,31) fois plus important que dans la population générale.

Plus récemment, l'étude réalisée par Nygaard *et al.* sur une cohorte danoise de 2306 patients atteints de GPA et PAM publiée en 2023 retrouvait un taux d'incidence d'IDM de 6,25 pour 1000 patients-années avec un risque de survenue d'IDM à 5 ans de 2,6%. Les auteurs ont également étudié le taux d'incidence d'AVC ischémique qui est de 10,5 pour 1000 patients-années avec un risque de survenue d'AVC à 5 ans

de 4,7%. En comparant aux contrôles, le HR pour l'IDM était de 1,62 (CI 95% : 1,26 - 2,09) et pour l'AVC ischémique de 1,58 (CI 95% : 1,31 - 1,90)<sup>89</sup>.

## 2. HYPOTHESES DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES EXPLIQUANT LE SURRISQUE CARDIOVASCULAIRE DES VAA

Certaines études ont montré une surreprésentation des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels chez les patients atteints de VAA<sup>87,90</sup> mais, comme pour la PR et le LES, ils ne suffisent pas à expliquer le surrisque cardiovasculaire des VAA<sup>85,87</sup>. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer ce surrisque cardiovasculaire.

Comme nous avons vu dans la PR et le LES, l'inflammation systémique semble avoir un effet délétère sur l'endothélium via les cytokines pro-inflammatoires qui induisent la présentation des molécules d'adhésion dans la surface des cellules endothéliales facilitant le passage des cellules de l'immunité dans la paroi vasculaire. Ceci est également retrouvé dans les VAA, dont le taux circulant de cytokines pro-inflammatoires est élevé<sup>91</sup>.

Un autre mécanisme proposé pour expliquer le surrisque cardiovasculaire des VAA est l'augmentation de l'inflammation locale au niveau de la plaque d'athérome induite par le TNF-alpha produit par les lymphocytes Th1 qui infiltrent la plaque<sup>92</sup>. Le TNF-alpha semble avoir un rôle dans la pathogénèse de l'athérosclérose comme des vascularites<sup>93</sup>, des études *in vivo* sur modèles murins ayant montré une amélioration clinique des atteintes vascularitiques après administration d'anticorps anti-TNF-alpha<sup>94</sup>. Malgré quelques séries des cas initiales montrant des effets bénéfiques des anti-TNF alpha<sup>95</sup>, les essais cliniques réalisés chez l'homme n'ont pas retrouvé de bénéfice de cette classe thérapeutique par rapport aux traitements habituels dans l'induction de la rémission ni dans le maintien de la rémission<sup>96,97</sup>.

Certaines études ont retrouvé dans la circulation des patients présentant un IDM ou de l'athérosclérose asymptomatique la présence de restes apoptotiques comme des membranes cellulaires et des microparticules qui sont à l'origine de dommages au niveau endothélial<sup>98,99</sup>. Ces molécules ont été également retrouvés en hautes quantités dans le sérum de patients atteints de vascularites systémiques<sup>100</sup>.

Nous avons déjà mentionné l'importance donnée par certains auteurs aux métalloprotéinases de matrice ou MMPs et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP), marqueurs de remodelage vasculaire. Bjerkeli *et al.* ont étudié ces marqueurs dans une cohorte de 15 patients atteints de GPA comparés à des contrôles et ont retrouvé une majoration des taux de MMP2 et MMP8 chez les patients présentant

une maladie active<sup>101</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés par de Leeuw *et al.* chez 29 patients atteints de GPA chez qui le dosage de MMP3, MMP9 et TIMP-1 était élevé par rapport aux contrôles<sup>79</sup>. Dans l'étude de Bjerkeli *et al.* le taux de TIMP-1 était corrélé au taux de la CRP, étant augmenté chez les patients présentant une maladie active et diminué dans les situations de rémission clinico-biologique.

D'autres arguments en faveur du rôle des MMPs ont été apportés par Monach *et al.* dans leur évaluation de 163 patients atteints de VAA appartenant à la cohorte de l'étude RAVE, chez qui le dosage des marqueurs de remodelage vasculaire (E-selectin, ICAM-3, MMP1, MMP3, MMP9, P-selectin, thrombomodulin et VEGF) était élevé au diagnostic et présentait une diminution significative après 6 mois de traitement (sauf pour l'E-selectine)<sup>102</sup>.

De son côté, Tomasson *et al.* ont montré une majoration des taux de marqueurs d'activation plaquettaire et de réponse inflammatoire (dont l'IL-8, le sCD40L, le VEGF et la P-selectine) chez une cohorte de 180 patients atteints de GPA, ce taux étant corrélé à l'activité de la maladie<sup>103</sup>.

Nous avons également parlé du possible rôle des anticorps anti-ox-LDL et anti-HSP65 dans la pathogénèse de l'athéromatose. Le groupe d'étude de Swets *et al.* a rapporté une augmentation des anticorps anti-ox-LDL chez 25 patients présentant une VAA active<sup>104</sup>. Néanmoins, des données récentes proposent que la présence d'anticorps anti-ox-LDL serait un facteur protecteur contre l'athérosclérose, comme le rapportent dans leur récente revue de la littérature Hartley *et al.*<sup>105</sup>. Une élévation des anticorps anti-HSP65 a été décrite par Slot *et al.* chez 85 patients atteints de VAA, plus importante dans le groupe présentant des ANCA anti-MPO<sup>106</sup>.

Finalement, plusieurs études ont été réalisées étudiant l'éventuelle relation des ANCA avec le processus d'athérosclérose. Les données *in vitro* ont montré que les ANCA facilitent l'interaction entre les neutrophiles et les cellules endothéliales en se fixant sur des récepteurs Fc-gamma à la surface des cellules endothéliales et en induisant l'expression et/ou la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion, ce qui serait en faveur d'une participation directe au processus athérosclérotique<sup>107</sup>. Néanmoins, des études observationnelles sur des patients atteints de VAA n'ont pas retrouvé de corrélation entre le taux ou la sous-classe d'ANCA et une augmentation des signes de dysfonction endothéliale ou d'athéromatose subclinique<sup>82,108</sup>.

### 3. RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIE AUX TRAITEMENTS EMPLOYÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DES VAA

#### A. Corticoïdes :

La relation entre l'utilisation des corticoïdes et la majoration du risque cardiovasculaire dans la population générale est bien établie, notamment à travers du développement de facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie<sup>109,110</sup>. L'étude menée par Pujades-Rodriguez *et al.* sur des patients porteurs de maladies auto-immunes a montré une relation directe entre la dose reçue de corticoïdes et le risque de présenter des ECM<sup>111</sup>. Pourtant, la causalité reste discutée, des études *in vitro* ayant montré que plusieurs propriétés des corticoïdes peuvent être protectrices contre la formation d'athérome<sup>109</sup>.

Concernant les maladies auto-immunes, la revue réalisée par Roubille *et al.* en 2014 sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, psoriasis et rhumatisme psoriasique a montré une association entre l'utilisation des corticoïdes et la survenue d'ECM comme l'IDM et l'AVC<sup>112</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients atteints de LES dans l'étude menée en 1997 par Manzi *et al.*<sup>113</sup>. Néanmoins, certaines études ont montré des effets potentiellement bénéfiques des corticoïdes sur des facteurs de risque cardiovasculaire chez des patients atteints de maladies auto-immunes, que ce soit sur l'intolérance au glucose<sup>114</sup> ou sur le profil lipidique<sup>115</sup>.

Dans le cas particulier des VAA, l'étude publiée en 2009 par Morgan *et al.*, cité précédemment, n'a pas retrouvé d'association entre la dose cumulée de corticoïdes reçus et la survenue d'ECM chez des patients atteints de VAA en analyse multivariée<sup>85</sup>. Des résultats similaires sont apportés par Chironi *et al.* dans leur étude de 2007, qui ne retrouvent pas d'association entre l'utilisation de corticoïdes et la prévalence de plaques d'athérome entre les patients atteints de VAA<sup>80</sup>.

#### B. Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide est connu pour ses effets cardiotoxiques quand administré à forte dose, notamment sous forme de myocardite et/ou d'insuffisance cardiaque<sup>116</sup>.

Concernant le risque cardiovasculaire des maladies auto-immunes traitées par cyclophosphamide, l'étude réalisée par Roman *et al.* sur des patients atteints de LES retrouvait une relation inversement proportionnelle entre l'exposition au cyclophosphamide et le risque cardiovasculaire<sup>117</sup>.

Dans le cas des VAA les données sont pauvres et ne permettent pas de tirer des conclusions fermes. Comme exemple, l'étude menée par Faurichou *et al.* a montré un risque plus élevé de cardiopathie ischémique et de survenue d'IDM chez les patients atteints de GPA ayant reçu des fortes doses de cyclophosphamide par rapport à ceux ayant reçu des plus faibles doses, mais qui serait probablement

expliqué par l'effet pro-athérogénique de l'inflammation soutenue et l'utilisation plus importante de corticoïdes chez ces patients a fortiori plus graves<sup>118</sup>.

### C. Rituximab :

Les effets secondaires cardiovasculaires du rituximab sont l'hypotension et l'hypertension artérielles et les troubles du rythme cardiaque<sup>119</sup>. Des cas d'IDM suivant une perfusion de rituximab ont été décrits dans la littérature, mais restent rares et sa physiopathologie mal comprise<sup>120,121</sup>.

Des données existantes plaident en faveur d'une action bénéfique du rituximab sur le risque cardiovasculaire des maladies auto-immunes, comme ceux décrits par González *et al.* chez des patients atteints de PR dont la fonction endothéliale s'améliorée suivant l'introduction du rituximab<sup>122</sup>. Des résultats similaires ont été rapportées par Kerekes *et al.* et Novikova *et al.*, associant également une amélioration du profil lipidique<sup>123,124</sup>.

## V. CONCLUSION

Nous avons vu l'importance du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de VAA dont la physiopathologie reste à ce jour mal comprise. Nous avons également vu l'existence d'arguments en faveur d'une nouvelle classification des VAA selon la spécificité ANCA. Certaines études rapportent une éventuelle relation entre la spécificité ANCA et le risque cardiovasculaire des patients atteints de VAA. L'étude réalisée par Houben *et al.* sur 336 patients atteints de GPA et GEPA retrouvait un rôle protecteur des ANCA anti-MPO sur la survenue d'ECM, bien que cette relation ne soit pas statistiquement significative (HR : 0,44 ; CI 95% : 0,10 – 1,82)<sup>125</sup>. Pour sa part l'étude réalisée par Mourget *et al.* sur une cohorte française de 125 patients atteints de GPA et PAM retrouvait une plus forte prévalence d'ANCA anti-PR3 chez les patients qui n'avaient pas présenté d'ECM pendant leur suivi, évaluée à 48% contre 30.4% dans le groupe ayant présenté un ECM, mais l'association n'était pas significative ( $p = 0,13$ )<sup>4</sup>. L'étude menée par Wallace *et al.* sur une cohorte de 484 patients atteints de VAA retrouvait également un risque majoré de décès de cause cardiovasculaire dans le groupe de patients présentant des ANCA anti-MPO (HR : 4,3 ; CI 95% : 1,01 – 20)<sup>126</sup>.

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée ayant pour objectif l'étude de la relation entre la spécificité ANCA et le risque cardiovasculaire des patients atteints de VAA. Compte tenu des arguments précédents, il nous semble justifié d'étudier la relation entre les vascularites associées aux ANCA, la spécificité ANCA et le risque cardiovasculaire mesuré par la survenue d'ECM.

## VI. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'existence ou l'inexistence d'une association entre la spécificité ANCA présentée dans le cadre d'une VAA et le risque de survenue d'un ECM. Pour cela, nous avons étudié une cohorte de patients atteints de VAA et mesuré l'incidence d'ECM.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'étudier le temps écoulé entre le diagnostic de VAA et la survenue d'un ECM et de comparer la mortalité toute cause confondue selon la spécificité ANCA.

## MATERIEL ET METHODES

### I. TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et bi-centrique dans la région d'Occitanie, autour de la ville de Toulouse (France), chez des patients atteints de VAA ayant été pris en charge au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse et de l'hôpital Joseph Ducuing entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 8 mars 2021.

La population de l'étude constituant la cohorte toulousaine des VAA (*ANCA-associated vasculitis Toulouse Cohort ou AAVTC*) provenait de quatre sources :

- 1) Les patients étaient sélectionnés via la base de données hospitalière (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ou PMSI) lorsque le diagnostic de sortie principal ou secondaire était le code diagnostic pour une VAA : GPA (M31.3), PAM (M31.7) et GEPA (M30.1).
- 2) La sélection était également effectuée grâce aux files actives des différents praticiens des services médicaux prenant en charge des patients atteints de VAA au sein du CHU de Toulouse et de l'hôpital Joseph Ducuing : Médecine Interne, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie et Dermatologie, après une demande écrite et l'accord auprès des différents chefs de service.
- 3) Les patients étaient sélectionnés via la base de données hospitalière de la pharmacie et nous avons retenu chaque patient chez qui une délivrance de rituximab ou de cyclophosphamide a été effectuée pour une indication hors oncologie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 8 mars 2021.
- 4) Enfin, nous avons également sélectionné les patients via la base de données du laboratoire d'immunologie : chaque patient ayant eu un dosage des ANCA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 8 mars 2021.

Après unification des dossiers reçus et élimination des doublons, une analyse systématique du dossier médical de chaque patient était réalisée pour confirmer les critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude.

Les données analysées ont été recueillies dans le cadre de soins courants conformément aux bonnes pratiques cliniques.

### II. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Les patients inclus dans notre étude devaient :

- Porter le diagnostic de VAA répondant aux critères de classification de la conférence de consensus de Chapel Hill<sup>2</sup>. Pour les GPA et MPA, une positivité des ANCA ou une preuve

histologique ont été requises. Dans le cas des GEPA, en cas de doute, le critère du médecin spécialiste en charge du patient a été suivi.

- Avoir 18 ans ou plus au moment du diagnostic de la maladie.
- Suivi médical minimal de 1 an.

Les critères de non inclusion que nous avons défini sont :

- Avoir moins de 18 ans au moment du diagnostic de la maladie.
- Perte de vue avant 1 an de suivi.
- Données manquantes concernant les atteintes de système de la maladie, sa gravité ou les traitements reçus.

### III. DONNEES RECUEILLIES

Nous avons recueilli des données concernant les caractéristiques démographiques de la population à l'étude :

- Sexe.
- Date de naissance/âge.
- Poids.
- Taille.

Des données concernant les facteurs de risque cardiovasculaire des patients ont été également recueillis :

- Antécédent de diabète.
- Antécédent d'hypertension artérielle.
- Antécédent de dyslipidémie.
- Tabagisme.
- Antécédent d'IDM et/ou d'AVC préalables au diagnostic de la VAA.
- Traitement par antihypertenseur, statine et/ou antiagrégant plaquettaire.

Concernant la vascularite, ses atteintes et ses conséquences nous avons recueilli les données suivantes:

- Date du diagnostic et date de fin du suivi.

- Atteinte clinique de la maladie au moment de la première poussée et à la fin du suivi (atteintes cumulatives): rénale, ORL, pulmonaire, ophtalmologique, articulaire, neurologique centrale, neurologique périphérique, cutanée, digestive et cardiaque.
- Activité et séquelles de la maladie au moment de la première poussée et au moment du critère de jugement ou à la fin du suivi selon les scores BVAS<sup>127</sup> et VDI<sup>128</sup>.
- Données biologiques : présence ou absence d'ANCA, spécificité ANCA, taux d'ANCA au moment de la première poussée, à 1 an du diagnostic et au dernier contrôle biologique, créatininémie et débit de filtration glomérulaire (DFG) au moment de la première poussée et à 1 an du diagnostic.
- Molécules reçues pour traitement de la VAA, au moment de la première poussée et au moment du critère de jugement ou à la fin du suivi : corticoïdes, cyclophosphamide, rituximab, méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, échanges plasmatiques, dialyse et transplantation rénale. Nous avons également recueilli l'utilisation d'autres traitements moins répandus, comme l'avacopan ou le mépolizumab.
- Nombre de rechutes majeures et mineures définies selon la présence ou l'absence de dommage d'organe sévère menaçant le pronostic fonctionnel ou vital suivant le critère de l'étude réalisé par Mclure *et al.*<sup>129</sup>.

Finalement, nous avons recueilli les données concernant la survenue ou non d'un ECM au cours du suivi ; si oui, nous avons noté le type d'ECM (IDM ou AVC), la date de l'évènement et le taux de créatininémie au moment de la survenue de l'évènement.

La date et la cause du décès ont été également recueillis dans les cas où c'était applicable.

#### IV. DEFINITION DES CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal pour cette étude est la survenue d'ECM définie comme la survenue d'un IDM ou d'un AVC.

Pour définir l'IDM nous avons utilisé le document de consensus *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* publié en 2018 par la Société Européenne de Cardiologie, l'*American College of Cardiology*, l'*American Heart Association* et la *World Heart Federation*<sup>130</sup>. Ce document établit qu'un IDM est défini par la mise en évidence d'une lésion myocardique aiguë (élévation du taux de troponines cardiaques avec au moins une valeur en dessus du 99th percentile de la population contrôle ou *upper reference limit* (URL)), le caractère aigu étant retenu s'il existe une élévation ou diminution des valeurs au contrôle biologique, et au moins un des éléments suivants :

- Symptômes d'ischémie myocardique.
- Apparition de modifications de l'ECG compatibles avec une atteinte ischémique.
- Apparition d'ondes Q pathologiques.
- Imagerie mettant en évidence une perte de viabilité myocardique ou une hypokinésie segmentaire de nouvelle apparition compatible avec une atteinte ischémique.
- Identification d'un thrombus coronarien (par angiographie ou autopsie).

Pour définir l'AVC nous avons utilisé le document *An Updated Definition of Stroke for the 21<sup>st</sup> Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*, publié en 2013 par la *American Heart Association* et la *American Stroke Association*<sup>131</sup>. Ce document définit l'AVC comme la mort cellulaire au niveau cérébral, médullaire ou rétinien attribuable à un processus ischémique, confirmé par :

- Évidence radiologique ou anatomopathologique d'une lésion ischémique focale cérébrale, médullaire ou rétinienne sur un territoire vasculaire défini.
- Évidence clinique de lésion ischémique cérébrale, médullaire ou rétinienne durant au moins 24 heures ou jusqu'au décès du patient, après avoir écarté les diagnostics différentiels.

L'information concernant la survenue ou non d'un ECM ainsi que la date de survenue dans les cas applicables ont été recueillies par la lecture du dossier médical du patient ainsi que par la réalisation d'un appel téléphonique systématique au médecin traitant du patient afin de vérifier ou compléter les informations apparaissant dans le dossier médical.

## V. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons décrit les caractéristiques de la population étudiée dans son ensemble. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre absolu et pourcentage, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et déviation standard.

Cette population a été ensuite divisée en trois groupes selon le statut ANCA présenté par le patient : les patients présentant des ANCA de type anti-PR3 (ANCA+ anti-PR3+), les patients présentant des ANCA de type anti-MPO (ANCA+ anti-MPO+) et des patients ne présentant pas d'ANCA (ANCA-). Les patients présentant des ANCA sans spécificité (N = 13) ont été exclus de l'analyse. Une description des caractéristiques populationnelles dans chaque groupe a été également réalisée.

Le test de Chi-2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés, selon le nombre final de données disponibles, pour comparer les variables qualitatives. Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis et le test non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables continues selon le nombre de groupes à analyser.

Pour l'étude du critère de jugement principal nous avons calculé le taux d'incidence pour 1000 patients-années, individuellement pour chaque catégorie (IDM et AVC) et pour l'ensemble (ECM). Nous avons également évalué la mortalité toute cause confondue avec calcul du taux de mortalité pour 1000 patients-années ainsi que le taux de survie sans évènement majeur, défini comme survie sans ECM ni décès. Finalement, un évènement composite a été créé regroupant la survenue d'ECM et de décès de cause cardiovasculaire et son taux d'incidence pour 1000 patients-années a été également calculé. Ces calculs ont été réalisés pour la population totale et par groupes selon statut ANCA.

Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été réalisées pour évaluer l'incidence d'ECM, d'IDM, d'AVC et de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire. La mortalité et la probabilité de survie sans évènement majeur ont été également évaluées par des courbes de Kaplan-Meier.

Les patients seront censurés dans les cas suivants : 1) Réalisation de l'évènement étudié (évènement cardiovasculaire). Lorsque le patient a présenté plusieurs évènements, seul le premier a été retenu. 2) Décès. 3) Perdus de vue (« censurés vivants »). 4) Date de dernière nouvelle (« censurés vivants »). Nous avons choisi de censurer ces courbes à 20 ans de suivi.

Nous avons comparé les incidences d'ECM, d'IDM et d'AVC utilisant le test semi-paramétrique de Log-Rank d'abord pour les trois groupes selon statut ANCA et ensuite entre les deux groupes que nous supposons comme étant les principaux dans notre cohorte soit les patients présentant des ANCA anti-PR3 et/ou anti-MPO. La mortalité toute cause confondue et la survie sans évènement majeur ont été analysées de façon similaire à la survenue d'ECM utilisant le test semi-paramétrique de Log-Rank et illustrant les résultats sur des courbes de survie de Kaplan-Meier. Les mêmes analyses ont été réalisées pour étudier l'incidence de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire selon le statut ANCA. Les analyses ont été également réalisées en censurant les courbes à 10 et 20 ans de suivi.

Finalement, nous avons utilisé les modèles de régression des risques proportionnels de Cox pour évaluer le risque de survenue d'ECM, d'IDM, d'AVC ou d'ECM et/ou mortalité globale associé au statut ANCA, après ajustement pour les covariables (sexe, et facteurs de risques cardiovasculaires). Le *hazard ratio* et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés et une différence statistiquement significative a été atteinte lorsque le p était inférieur ou égal à 0,05.

Une différence statistiquement significative a été retenue lorsque la valeur de  $p$  était inférieure ou égale à 0,05 pour l'ensemble des analyses réalisées dans notre étude. Les valeurs de  $p$  sont montrées jusqu'à quatre décimales ayant été arrondies si nécessaire. En cas de valeur inférieure à 0,0001 nous le représentons comme  $p < 0,0001$ .

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel R® 4.1.3.

## RESULTATS

### I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Un total de 8657 dossiers ont été sélectionnés via le PMSI, le laboratoire d'immunologie, la pharmacie et les cohortes hospitalières des différents services impliqués. Un premier criblage a permis de détecter 5025 doublons qui ont été écartés. Les 3632 dossiers restants ont été évalués individuellement : 564 doublons supplémentaires ont été retrouvés (n'ayant pas été identifiés au premier criblage à cause des différences entre nom d'usage et nom de jeune fille ou à d'autres erreurs d'identités commises lors de l'informatisation du dossier). Ensuite, 2614 dossiers ont été exclus après application des critères d'inclusion et de non inclusion, les détails étant décrits dans la Figure 1. Finalement, 454 patients ont été inclus dans l'étude dont 226 GPA, 167 PAM et 61 GEPA.

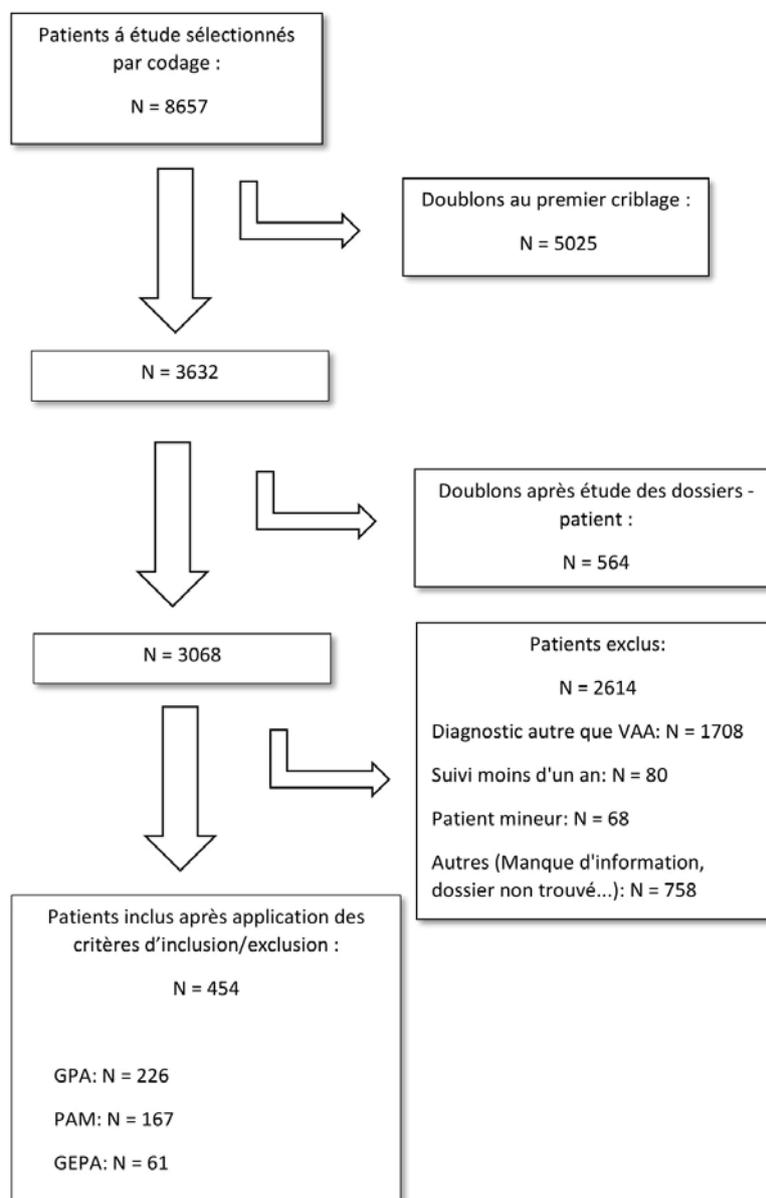


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.

Parmi les 454 patients inclus 249 (55%) sont des hommes pour 205 (45%) femmes. La durée moyenne du suivi est de 7,85 années (DS : 6,72). L'IMC moyen est 24,86 (DS : 4,83) soit dans la limite haute du seuil considéré normal par l'OMS<sup>132</sup>.

Les comorbidités traditionnellement associés au risque cardiovasculaire les plus représentés dans notre population sont l'hypertension artérielle, retrouvée chez 162 (36%) patients, le tabagisme, retrouvé chez 121 (27%) patients et la dyslipidémie, retrouvée chez 58 (13%) patients. Un total de 9 (2%) patients avaient un antécédent d'AVC et 15 (3%) un antécédent d'IDM préalables au diagnostic de la vascularite.

Au moment de la première poussée de la vascularite 180 (40%) patients étaient traités par des antihypertenseurs, 70 (15%) suivaient un traitement par statines et 61 (13%) par antiagrégant plaquettaire, le plus fréquemment utilisé étant l'aspirine. Ces taux ont tendance à augmenter au cours du suivi, le nombre de patients traités par statines montant jusqu'à 90 (20%) et jusqu'à 87 (19%) pour les antiagrégants plaquettaires.

Au moment de la première poussée, l'organe le plus fréquemment atteint est le rein, atteint chez 294 (65%) patients, suivi de l'atteinte pulmonaire présente chez 249 (55%) patients et de l'atteinte ORL, présente chez 207 (46%) patients. Une atteinte articulaire est retrouvée chez 109 (24%) patients, une atteinte neurologique périphérique chez 117 (26%) patients et neurologique centrale chez 14 (3%) patients, une atteinte cutanée est retrouvée chez 61 (13%) patients, une atteinte ophtalmologique est retrouvée chez 40 (9%) patients, une atteinte digestive est retrouvée chez 22 (5%) patients et une atteinte cardiaque est trouvée chez 24 (5%) patients. Le BVAS moyen au moment de la première poussée était de 15 (DS : 6,63).

Au cours du suivi 398 (68%) patients présenteront une l'atteinte rénale, 265 (58%) patients une atteinte pulmonaire, 223 (49%) patients une atteinte ORL, 138 (30%) patients une atteinte neurologique périphérique et 25 (6%) patients une atteinte cardiaque.

Le taux moyen de créatininémie au moment de la première poussée était de 224 micromol/L (DS : 215,74) pour un DFG à 48 ml/min (DS : 38,45), tandis que le taux moyen de créatininémie à 1 an du diagnostic diminue à 148 micromol/L (DS : 115,41) pour un DFG à 53 ml/min (DS : 29,14).

Sur le plan de l'auto-immunité, les ANCA étaient retrouvés chez 415 (91%) patients ; 236 (52%) patients présentaient des ANCA anti-MPO, 166 (36%) des ANCA anti-PR3 et 13 (3%) un taux d'ANCA positif sans spécificité anti-MPO ni anti-PR3. Les nombre de patients ne présentant pas d'ANCA était 39 (9%).

Concernant le traitement de la vascularite utilisé lors de la première poussée, nous retrouvons une utilisation de corticoïdes chez 451 (99%) patients, de cyclophosphamide chez 214 (47%) patients, de

rituximab chez 166 (37%) patients, d'échanges plasmatiques chez 87 (19%) patients, de recours à la dialyse chez 43 (9%) patients, d'azathioprine chez 55 (12%) patients, de mycofénoate mofétil chez 17 (4%) patients et de méthotrexate chez 16 (4%) patients. Au cours du suivi, les patients exposés aux différents traitements sont 454 (100%) pour les corticoïdes, 296 (65%) pour le rituximab, 242 (53%) pour la cyclophosphamide, 158 (35%) pour l'azathioprine, 88 (19%) pour les échanges plasmatiques, 61 (13%) pour la dialyse (aiguë et/ou chronique) et 48 (11%) pour le mycofénoate mofétil et le méthotrexate. La transplantation rénale a été utilisée chez 19 (4%) patients. Finalement, 28 (6%) patients ont reçu un autre traitement spécifique pour la prise en charge de leur vascularite, le plus fréquemment utilisé étant le mepolizumab chez 10 (2%) patients, suivi par l'avacopan chez 8 (2%) patients, de l'hydroxychloroquine chez 4 (1%) patients et de l'obinutuzumab chez 2 (<1%) patients. Nous avons également retrouvé l'utilisation de tocilizumab, golimumab, tégéline, eculizumab, cetuximab et benralizumab chacun chez un seul patient respectivement.

Finalement, nous avons étudié le nombre de rechutes présentées par les patients qui est évalué à 172 (38%) dont 152 (34%) des rechutes majeures et 58 (13%) des rechutes mineures au cours du suivi. Ajusté au temps de suivi le taux de rechutes est de 79,97 pour 1000 patients-années, soit un taux de 54,44 pour 1000 patients-années pour les rechutes majeures et de 25,25 pour 1000 patients-années pour les rechutes mineures.

## DESCRIPTION DE LA POPULATION PAR GROUPES SELON SPECIFICITE ANCA

L'analyse par groupes selon la spécificité ANCA n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative dans la distribution de la majorité des variables étudiées. Les exceptions sont la durée de suivi qui plus longue dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p < 0,0001$ ), l'IMC qui est plus élevé dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p < 0,0001$ ) et l'utilisation d'antihypertenseurs qui est plus importante dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ ( $p = 0,0288$ ).

Sur le plan clinique nous avons également retrouvé une différence dans la distribution de l'atteinte rénale qui est plus fréquente dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ au moment de la première poussée ( $p = 0,0109$ ) et au cours du suivi ( $p = 0,0306$ ), tandis que les atteintes ORL, pulmonaire, ophtalmologique et articulaire sont plus fréquentes dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ au moment de la première poussée ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0002$ ,  $p = 0,0001$  et  $p = 0,002$  respectivement) comme au cours du suivi ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  et  $p = 0,0002$  respectivement). L'atteinte cutanée est également plus fréquente dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ mais ce résultat n'est statistiquement significatif que dans la comparaison au cours du suivi ( $p = 0,0089$ ).

Sur le plan biologique, le taux de créatininémie est plus élevé dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ au moment de la première poussée comme au cours du suivi ( $p < 0,0001$ ).

Sur le plan thérapeutique, la seule différence statistiquement significative est l'utilisation du cyclophosphamide lors de la première poussée qui est plus importante dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, différence qui devient moindre lors de la comparaison au cours du suivi.

Finalement, nous avons étudié la survenue de rechutes parmi les différents groupes de notre population et retrouvons une plus forte prévalence de rechutes majeures et mineures dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ comparativement au groupe ANCA+ anti-MPO+, tendance qui est statistiquement significative en comparant les deux groupes.

Les détails concernant la population étudiée ainsi que la distribution des variables par groupes selon spécificité ANCA sont recueillis dans le Tableau 1 qui est présentée en suivant.

	ANCA+ anti-PR3+ N = 166	ANCA+ anti-MPO+ N = 236	ANCA – N = 39	Total N = 454	p valeur (PR3/MPO)
<b>Hommes</b>	97 (58)	123 (52)	22 (56)	249 (55)	0,2499
<b>Âge au diagnostic (années) +/- SD</b>	56 +/- 17,35	65 +/- 13,86	55 +/- 19,28	61 +/- 16,49	< 0,0001
<b>Durée du suivi (années) +/- SD</b>	6,33 +/- 7,85	5,2 +/- 4,85	9,92 +/- 8,91	7,85 +/- 6,72	< 0,0001
<b>IMC +/- SD</b>	25,38 +/- 5,06	24,44 +/- 4,69	25,34 +/- 4,87	24,86 +/- 4,83	< 0,0001
<b>Antécédents et comorbidités</b>					
- Diabète	10 (6)	19 (8)	5 (13)	36 (8)	0,5636
- HTA	49 (39)	92 (39)	15 (38)	162 (36)	0,0641

- Antécédent d'AVC	1 (1)	6 (3)	2 (5)	9 (2)	0,2815
- Antécédent d'IDM	5 (3)	7 (3)	3 (8)	15 (3)	1
- AOMI	0 (0)	6 (3)	0 (0)	6 (1)	0,0985
- Dyslipidémie	21 (13)	26 (11)	9 (23)	58 (13)	0,7306
- Tabagisme	47 (28)	62 (26)	6 (15)	121 (27)	0,7342
<b>Traitement à visée cardiovasculaire au moment de la première poussée</b>					
- Antihypertenseur	53 (32)	102 (43)	18 (46)	180 (40)	0,0288
- Statine	28 (17)	31 (13)	9 (23)	70 (15)	0,3692
- Aspirine	16 (10)	31 (13)	4 (10)	55 (12)	0,3593
- Plavix	1 (1)	4 (2)	3 (8)	8 (2)	0,6058
- Antiagrégant plaquettaire	15 (9)	35 (15)	7 (18)	61 (13)	0,1141
<b>Traitement à visée cardiovasculaire en fin de suivi</b>					
- Statine	34 (20)	44 (19)	10 (26)	90 (20)	0,7409
- Aspirine	26 (16)	42 (18)	8 (21)	80 (18)	0,6695
- Plavix	5 (3)	10 (4)	3 (8)	18 (4)	0,7107
- Antiagrégant plaquettaire	26 (16)	46 (19)	11 (28)	87 (19)	0,3933
<b>Présentation clinique au moment de la première poussée</b>					
- BVAS +/- SD	17 +/- 7,27	15 +/- 5,91	16 +/- 6,79	15 +/- 6,63	< 0,0001
- Atteinte rénale	104 (63)	177 (75)	9 (23)	294 (65)	0,0109
- Atteinte ORL	104 (63)	75 (32)	23 (59)	207 (46)	< 0,0001
- Atteinte pulmonaire	107 (64)	107 (45)	30 (77)	249 (55)	0,0002
- Atteinte ophtalmologique	28 (17)	11 (5)	0 (0)	40 (9)	< 0,0001
- Atteinte articulaire	55 (33)	45 (19)	4 (10)	109 (24)	0,002
- Atteinte neurologique centrale	5 (3)	7 (3)	2 (5)	14 (3)	1
- Atteinte neurologique périphérique	35 (21)	59 (25)	19 (49)	117 (26)	0,4274
- Atteinte cutanée	27 (16)	24 (10)	7 (18)	61 (13)	0,0979
- Atteinte digestive	8 (5)	7 (3)	5 (13)	22 (5)	0,4852
- Atteinte cardiologique	6 (4)	7 (3)	9 (23)	24 (5)	0,9398
<b>Présentation clinique au cours du suivi</b>					
- VDI +/- SD	1 +/- 1,21	1 +/- 1,12	1 +/- 1,33	1 +/- 1,18	0.0033
- Atteinte rénale	111 (67)	182 (77)	11 (28)	308 (68)	< 0,0001
- Atteinte ORL	115 (69)	80 (34)	23 (59)	223 (49)	< 0,0001
- Atteinte pulmonaire	114 (69)	115 (49)	31 (79)	265 (58)	0,0001
- Atteinte ophtalmologique	34 (20)	11 (5)	1 (3)	47 (10)	< 0,0001
- Atteinte articulaire	63 (38)	48 (20)	5 (13)	121 (27)	0,0002
- Atteinte neurologique centrale	48 (29)	66 (28)	20 (51)	16 (4)	0,8766
- Atteinte neurologique périphérique	48 (29)	66 (28)	20 (51)	138 (30)	0,9238
- Atteinte cutanée	34 (20)	25 (11)	7 (18)	69 (15)	0,0089
- Atteinte digestive	10 (6)	8 (3)	5 (13)	25 (6)	0,3113
- Atteinte cardiologique	7 (4)	7 (3)	9 (23)	25 (6)	0,6912

<b>Paramètres biologiques au moment de la première poussée</b>					
- Créatininémie (micromol/L) +/- SD	222 +/- 218,68	238 +/- 221,31	144 +/- 145,5	224 +/- 215,74	< 0,0001
- DFG (mL/min) +/- SD	52 +/- 40,16	42 +/- 36,07	62 (37,21)	48 +/- 38,45	< 0,0001
<b>Paramètres biologiques à 1 an de suivi</b>					
- Créatininémie (micromol/L) +/- SD	144 +/- 109,04	154 +/- 118,28	113 +/- 70,76	148 +/- 115,41	< 0,0001
- DFG (mL/min) +/- SD	57 +/- 31,63	49 +/- 26,48	57 +/- 24,66	53 +/- 29,14	< 0,0001
<b>Biopsie réalisée</b>					
	122 (27)	173 (38)	18 (4)	333 (73)	
Biopsie diagnostique	103 (23)	147 (32)	15 (3)	281 (62)	
<b>Traitement reçu au moment de la première poussée</b>					
- Corticoïdes	165 (99)	235 (100)	38 (97)	451 (99)	1
- Cyclophosphamide	94 (57)	106 (45)	12 (31)	214 (47)	0,027
- Rituximab	59 (36)	96 (41)	7 (18)	166 (37)	0,3485
- Echanges plasmatiques	36 (22)	51 (22)	0 (0)	87 (19)	1
- Dialyse	18 (11)	25 (11)	0 (0)	43 (9)	1
- Méthotrexate	9 (5)	5 (2)	1 (3)	16 (4)	0,133
- Azathioprine	22 (13)	27 (11)	0 (0)	55 (12)	0,695
- Mycophénolate mofétil	9 (5)	8 (3)	0 (0)	17 (4)	0,4563
<b>Traitement reçu au cours du suivi</b>					
- Corticoïdes	166 (100)	236 (100)	39 (100)	454 (100)	NA
- Cyclophosphamide	98 (59)	123 (52)	19 (49)	242 (53)	0,2909
- Rituximab	126 (76)	150 (64)	16 (41)	296 (65)	0,0257
- Echanges plasmatiques	34 (20)	54 (23)	0 (0)	88 (19)	0,6653
- Dialyse	20 (12)	39 (17)	1 (3)	61 (13)	0,2688
- Méthotrexate	22 (13)	18 (8)	5 (13)	48 (11)	0,0918
- Azathioprine	63 (38)	76 (32)	15 (38)	158 (35)	0,3572
- Mycophénolate mofétil	21 (13)	23 (10)	4 (10)	48 (11)	0,4495
- IGIV	7 (4)	3 (1)	1 (3)	11 (2)	0,1231
- Transplantation rénale	5 (3)	14 (6)	0 (0)	19 (4)	0,2682
- Autre traitement	8 (5)	14 (6)	5 (13)	28 (6)	0,7946
<b>Nombre de patients ayant présenté une rechute :</b>					
- Rechute majeure	68 (41)	73 (31)	10 (26)	152 (34)	0,0489
- Rechute mineure	27 (16)	20 (9)	9 (23)	58 (13)	0,0254

Tableau 1 : Description de la population étudiée et comparaison par groupes selon statut ANCA. Les valeurs sont données en nombre de cas et pourcentage entre parenthèse sauf spécifié autrement

ANCA : *anti neutrophil cytoplasmic antibodies* ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase; DS : déviation *standard* ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus de myocarde AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs BVAS : *Birmingham Vasculitis Activity Score* ; VDI : *Vasculitis Damage Index* ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; DFG : débit de filtration glomérulaire IGIV : immunoglobulines intraveineuses ; NA : non applicable.

## II. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET MORTALITE DANS LA POPULATION ETUDIEE

Nous avons identifié un total de 32 ECM survenus pendant la période de suivi des 454 patients étudiés, dont 19 IDM et 13 AVC.

Le taux d'incidence pour la catégorie ECM (englobant IDM et AVC) est de 9,09 pour 1000 patients-années. L'incidence cumulée à 5 et 10 ans est de 4,68% et de 8,02% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un ECM est de 5,09 (DS : 4,88) années. La figure 2 montre l'incidence cumulée d'ECM dans la population étudiée.

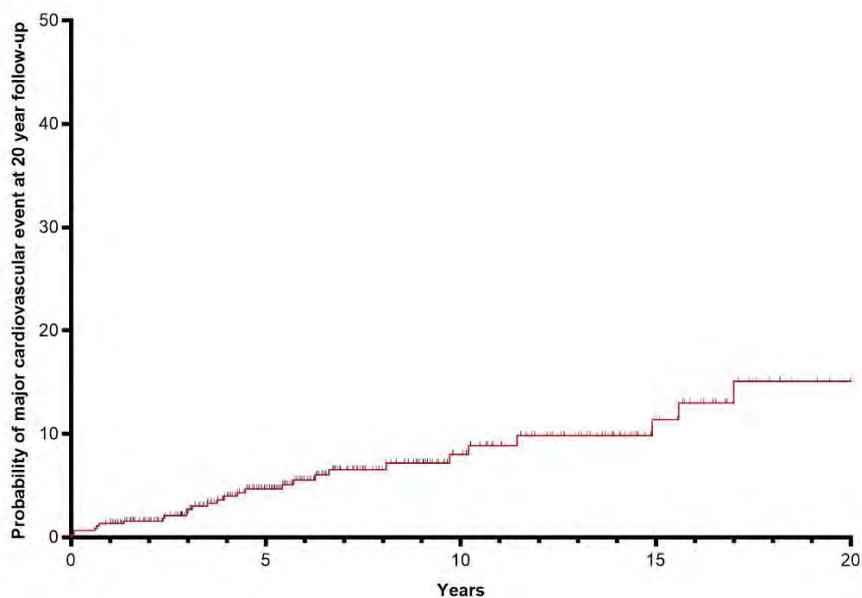


Figure 2 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs dans la population étudiée.

Le taux d'incidence pour les IDM est de 5,5 pour 1000 patients-années, avec une incidence cumulée à 5 et 10 ans de 3,05% et 5,36% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un IDM est de 4,23 (DS : 4,51) années. La Figure 3 représente l'incidence cumulée des IDM dans la population étudiée.

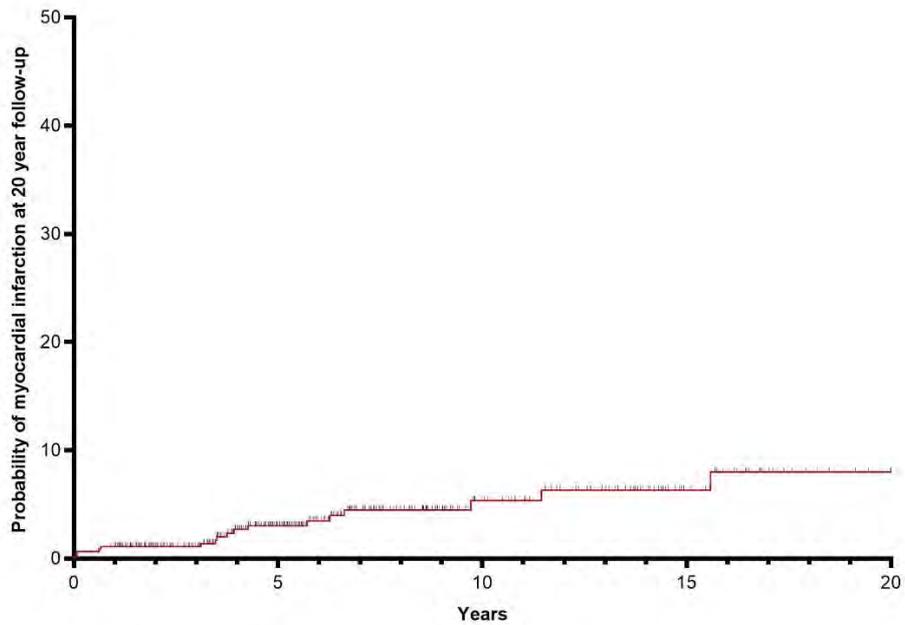


Figure 3 : Incidence cumulée d'infarctus de myocarde dans la population étudiée.

Le taux d'incidence pour les AVC est de 4,01 pour 1000 patients-années, avec une incidence cumulée à 5 et 10 ans de 1,64% et 4,01% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un AVC est de 6,33 (DS : 5,57) années. La Figure 4 représente l'incidence cumulée des AVC dans la population étudiée.

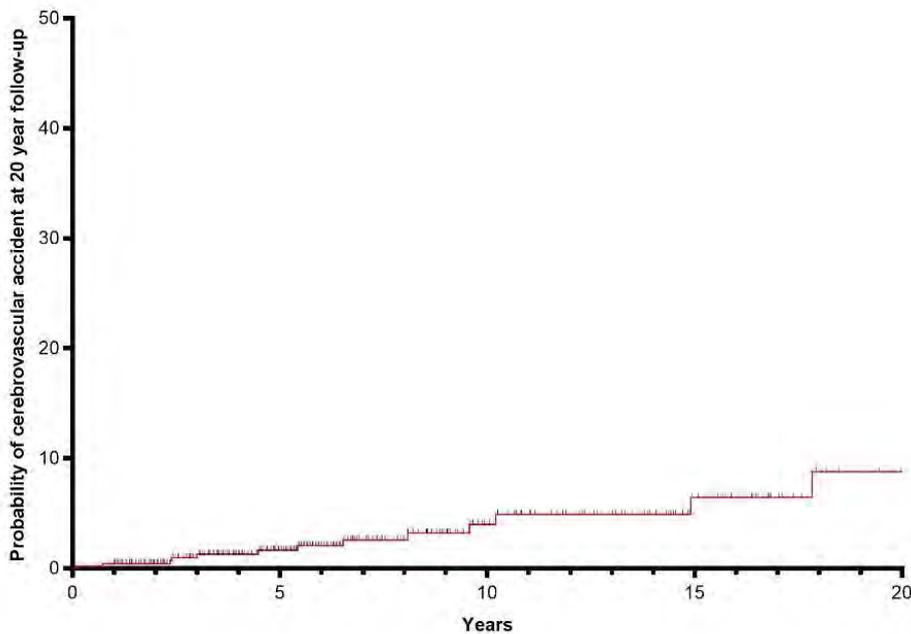


Figure 4 : Incidence cumulée d'accidents vasculaires cérébraux dans la population étudiée.

Concernant la mortalité, 70 décès sont survenus pendant la période de suivi de notre étude soit une mortalité toute cause confondue de 15% avec un taux de mortalité calculé à 19,86 pour 1000 patients-années. La probabilité de survie à 5 et 10 ans était de 94,04% et de 81,75% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et le décès est de 9,01 (DS : 7,52) années. Parmi les 70 décès les causes principales sont les infections (14% des décès) les causes cardiovasculaires (10% des décès) et le cancer (10% des décès). Les détails concernant les causes de mortalité dans notre étude sont présentés dans l'Annexe 1. La Figure 5 montre la courbe de survie globale de la population étudiée.

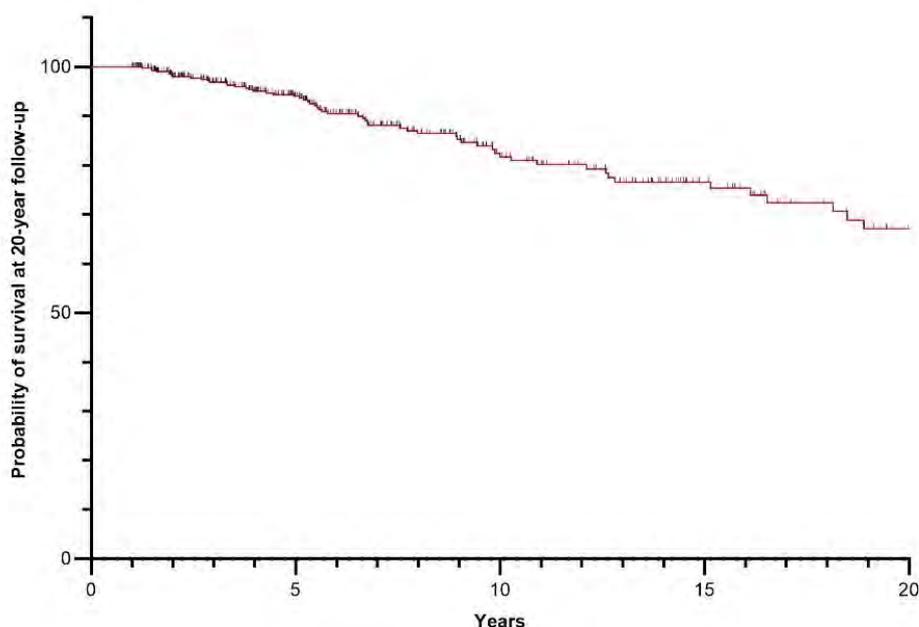


Figure 5 : Courbe de survie globale dans la population étudiée.

Afin d'être exhaustifs dans l'évaluation du risque cardiovasculaire nous avons créé une catégorie composite correspondant à la survenue d'un ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire qui est exposée dans l'Annexe 2.

Nous avons également étudié la survie sans évènement majeur, définie comme survie sans survenue d'ECM ou de décès. L'incidence d'un évènement majeur (ECM ou décès) dans notre population est de 26,36 pour 1000 patients-années avec une probabilité de survie sans évènement majeur à 5 et 10 ans est de 90,29% et 78,59% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un évènement majeur est de 5,02 (DS : 4,60) années. La Figure 6 représente la probabilité de survie sans évènement majeur.

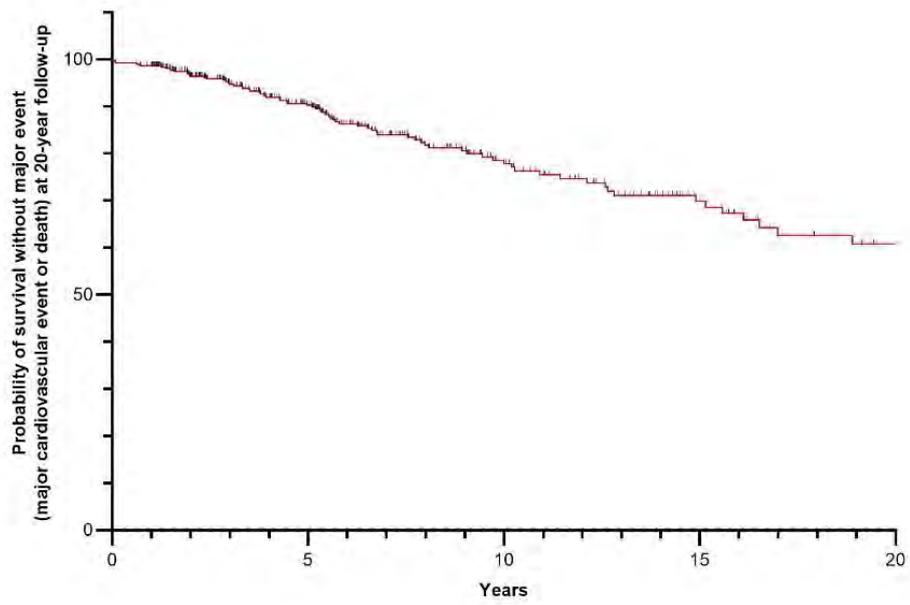


Figure 6 : Courbe de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur ou décès) dans la population étudiée.

### III. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET MORTALITE PAR GROUPES SELON LA SPECIFICITE ANCA

Nous avons étudié la survenue d'ECM et la mortalité en reprenant la classification mentionnée préalablement qui classait les patients selon leur statut ANCA en trois groupes : ANCA+ anti-PR3+, ANCA+ anti-MPO+ et ANCA-.

Le nombre de patients ayant présenté un ECM est 9 (5%) dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, 17 (7%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 5 (13%) dans le groupe ANCA-. L'analyse statistique de la distribution d'ECM n'a pas permis de trouver une différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,2633$ ). Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un ECM est variable selon les groupes : 5,53 (DS : 6,21) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 3,29 (DS : 2,74) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 10,43 (DS : 4,68) années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,021$ ). En ajustant pour le temps de suivi, le taux d'incidence d'ECM est de 6,29 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 11,79 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 11,12 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,3454$ ).

Concernant les IDM, un total de 6 (4%) sont survenus dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, 9 (4%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 4 (10%) dans le groupe ANCA-. L'analyse statistique de la distribution d'IDM n'a pas permis de trouver une différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,1588$ ). Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un IDM est de 4,24 (DS : 6,11) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 2,21 (DS : 1,81) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 8,78 (DS : 3,35) années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,042$ ). En ajustant pour le temps de suivi, le taux d'incidence d'IDM est de 4,09 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 6,16 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 8,93 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,2896$ ).

Pour les AVC, 3 (2%) sont survenus dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, 9 (4%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 1 (3%) dans le groupe ANCA-. L'analyse statistique de la distribution d'AVC n'a pas permis de trouver une différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,4983$ ). A noter qu'un des patients du groupe ANCA+ anti-MPO+ a présenté au cours de la même hospitalisation un IDM et un AVC qui ont été comptabilisés comme un seul ECM, ce qui explique le fait que le nombre total d'ECM dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ ne soit pas la sommation des IDM et AVC. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'un AVC est de 7,69 (DS : 7,42) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 4,39 (DS : 2,99) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 17,83 (DS non applicable car un seul AVC est survenu dans ce groupe) années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,2398$ ). En ajustant pour le temps de suivi, le taux d'incidence d'AVC est de 2,72 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 6,13 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 2,15 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA- ( $p = 0,3682$ ).

Les résultats concernant la distribution d'ECM, d'IDM et d'AVC par groupes selon statut ANCA sont présentés dans le Tableau 2.

La Figure 7 montre les courbes comparant l'incidence cumulée d'ECM, d'IDM et d'AVC entre les trois groupes et entre les deux groupes majoritaires (ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+). Nous retrouvons une tendance du groupe ANCA- à présenter plus d'ECM que les autres deux groupes mais la différence n'est pas statistiquement significative. En comparant uniquement les deux groupes majoritaires, le groupe ANCA+ anti-MPO+ semble plus à risque d'ECM, la différence étant plus importante pour les AVC que pour les IDM, mais elle n'est pas statistiquement significative.

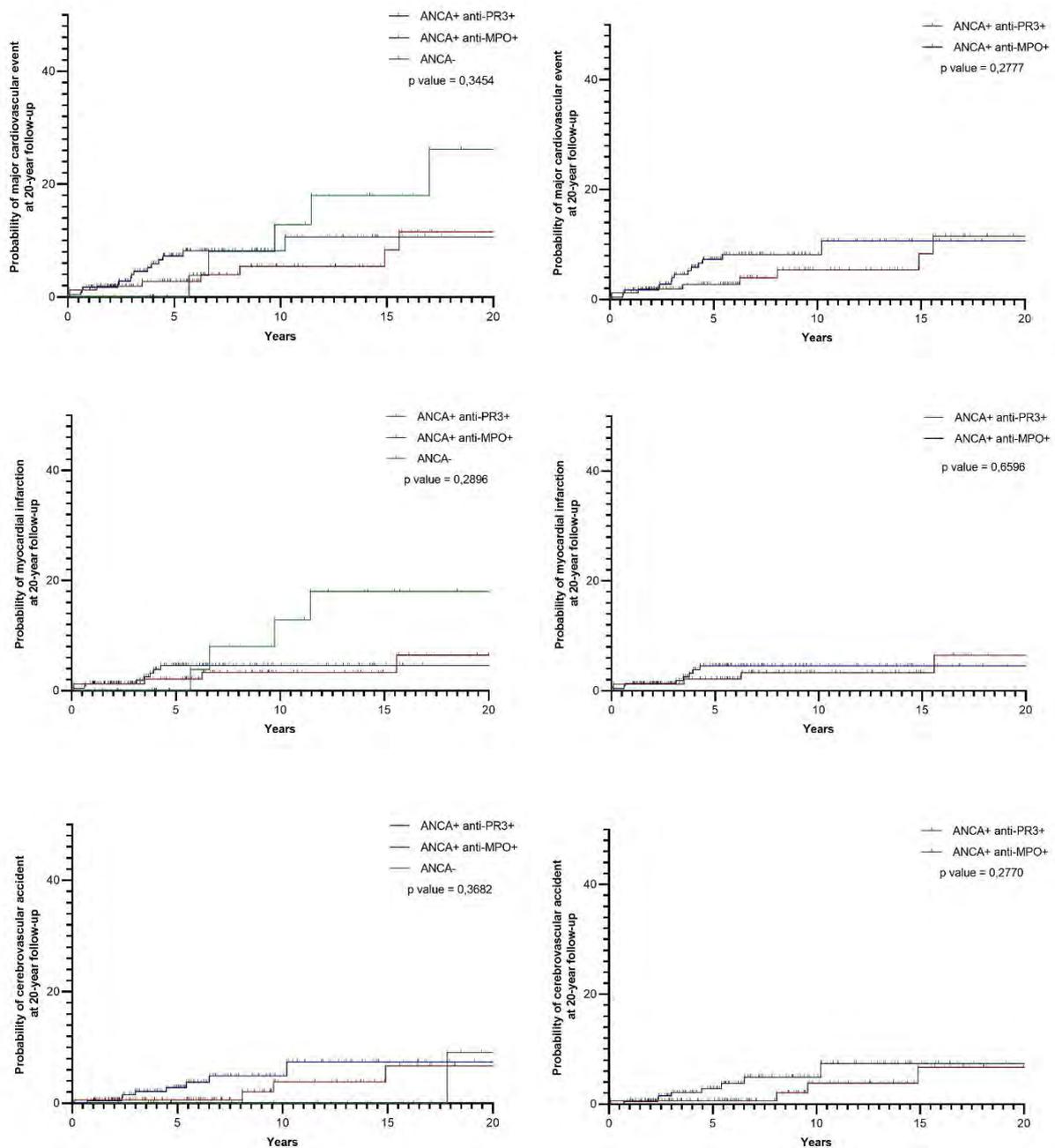


Figure 7 : Incidences cumulées d'évènements cardiovasculaires majeurs (haut), infarctus de myocarde (milieu) et accidents vasculaires cérébraux (bas) selon statut ANCA.

ANCA : *anti neutrophil cytoplasmic antibodies* ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myélopéroxydase.

Nous avons voulu approfondir dans l'étude de la tendance observée du groupe ANCA- à présenter plus d'ECM et, en particulier, d'IDM que les groupes ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+. Nous avons réalisé une nouvelle comparaison des incidences d'ECM, d'IDM et d'AVC en regroupant les patients en deux catégories uniques selon la présence ou l'absence d'ANCA. La tendance est toujours en faveur d'une plus importante incidence d'ECM, d'IDM et, à moindre degré, d'AVC dans le groupe ANCA-, mais cette différence n'est toujours pas statistiquement significative ( $p = 0,3686$ ,  $p = 0,1244$  et  $p = 0,5258$  respectivement). Il est intéressant d'observer que cette tendance du groupe ANCA- à présenter plus d'ECM n'est observable qu'à partir de la 7<sup>ème</sup> année de suivi, contrairement aux premières années de suivi où l'incidence semble plus importante dans le groupe ANCA+. Les courbes d'incidence cumulée d'ECM, d'IDM et d'AVC selon la présence ou l'absence d'ANCA sont présentées dans l'Annexe 3.

Concernant la mortalité toute cause confondue, un total de 24 (14%) patients sont décédés dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, 38 (16%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 7 (18%) dans le groupe ANCA-. Seulement un décès est survenu parmi les patients ayant des ANCA sans spécificité. Pour les décès de cause cardiovasculaire le nombre est de 1 (1%) dans le groupe ANCA+ anti-PR3, de 5 (2%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 1 (3%) dans le groupe ANCA-.

L'analyse statistique de la distribution des décès toute cause confondue, décès de cause cardiovasculaire et le critère ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative ni dans la comparaison des trois groupes ni dans la comparaison des deux groupes principaux (ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+).

Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et le décès présente des différences notables entre les groupes, étant 9,24 (DS : 6,23) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ contre 7,35 (DS : 6,33) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 17,92 (DS : 12,64) dans le groupe ANCA- ( $p = 0,0445$ ).

Les résultats concernant la distribution des décès et les analyses mentionnées sont représentés dans le Tableau 2.

En ajustant pour le temps de suivi, le taux de mortalité est de 16,1 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 25,44 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 15,45 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA-. La probabilité de survie à 5 ans était de 95,54% dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 92,10% dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 96,77% dans le groupe ANCA-. A 10 ans de suivi, la probabilité de survie était de 86,39% dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 75,28% dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 92,66% dans le groupe ANCA-.

Nous avons également étudié la survie sans évènement majeur, définie comme l'absence de survenue d'ECM et/ou décès, parmi les trois groupes selon statut ANCA. L'incidence d'ECM et/ou décès est de 21,37 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 33,11 pour 1000 patients-

années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 22,94 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA-. La probabilité de survie sans évènement majeur à 5 ans était de 92,73% dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 86,76% dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 96,77% dans le groupe ANCA-. A 10 ans, la probabilité de survie sans évènement majeur était de 84,35% dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 73,31% dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 83,75% dans le groupe ANCA-.

La comparaison du taux de mortalité retrouve une différence statistiquement significative entre les groupes selon statut ANCA, que ce soit dans la comparaison des trois groupes ( $p = 0,0173$ ) ou entre les deux groupes majoritaires, soit ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+ ( $p = 0,0199$ ). Ces résultats sont en faveur d'une mortalité plus importante dans le groupe ANCA+ anti-MPO+. La même analyse a été réalisée en regroupant les patients selon la présence ou l'absence d'ANCA, ne retrouvant pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,1829$ ). La Figure 8 montre les courbes de survie selon statut ANCA. La courbe de survie selon positivité ANCA est présentée dans l'Annexe 3.

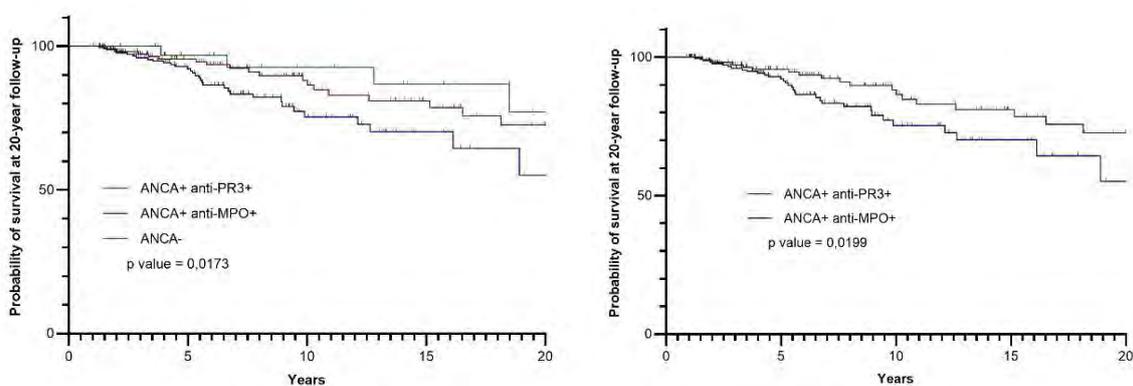


Figure 8 : Courbes de survie selon statut ANCA.

ANCA : *anti neutrophil cytoplasmic antibodies* ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase.

Nous avons également analysé la distribution du taux de survie sans évènement majeur (ECM et/ou décès) par groupes, retrouvant une tendance à une moins bonne survie sans évènement majeur dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ qui n'est statistiquement significative que quand nous comparons les deux groupes majoritaires (ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+ ;  $p = 0,0364$ ). L'analyse de la distribution du taux de survie sans évènement majeur (ECM et/ou décès) entre ANCA+ et ANCA- ne retrouve pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,4114$ ). La Figure 9 montre les courbes de survie sans évènement majeur selon spécificité ANCA. La courbe de survie sans évènement majeur selon positivité ANCA est présentée dans l'Annexe 3.

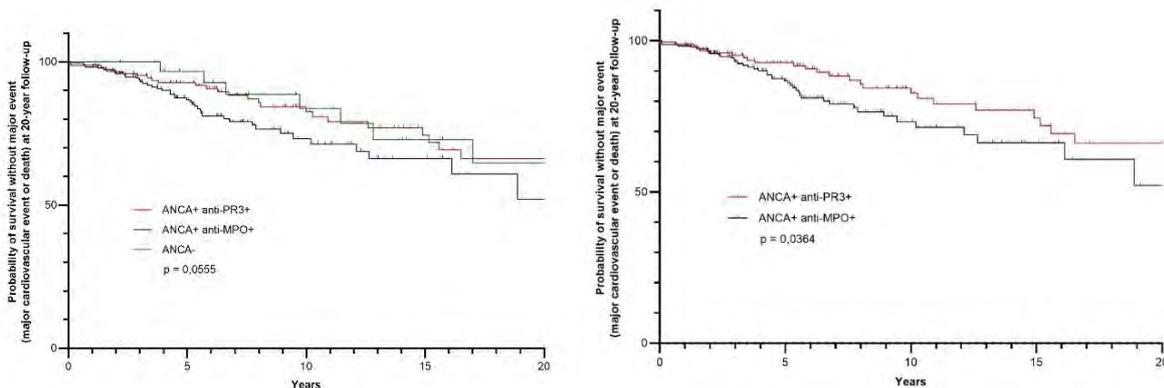


Figure 9 : Courbes de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur ou décès) dans les groupes statut ANCA.

ANCA : anti neutrophil cytoplasmic antibodies ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase.

	ANCA+ anti-PR3+ N = 166	ANCA+ anti-MPO+ N = 236	ANCA – N = 39	Total N = 454	p valeur (PR3/MPO)
<b>Survenue d'un ECM :</b>					
- ECM (IDM et/ou AVC)	9 (5)	17 (7)	5 (13)	32 (7)	0,6106
Temps moyen de survenue d'ECM (DS)	5,53 (6,21)	3,29 (2,74)	10,43 (4,68)	5,09 (4,88)	< 0,0001
- IDM	6 (4)	9 (4)	4 (10)	19 (4)	1
Temps moyen de survenue d'IDM (DS)	4,24 (6,11)	2,21 (1,81)	8,78 (3,35)	4,23 (4,51)	0,0001
- AVC	3 (2)	9 (4)	1 (3)	13 (3)	0,3864
Temps moyen de survenue d'AVC (DS)	7,69 (7,42)	4,39 (2,99)	17,83 (NA)	6,33 (5,57)	0,0009
<b>Décès :</b>					
24 (14)	38 (16)	7 (18)	70 (15)	0,7573	
Temps moyen de survenue du décès (DS)	9,24 (6,23)	7,35 (6,33)	17,92 (12,64)	9,01 (7,52)	< 0,0001
- Décès de cause cardiovasculaire	1 (1)	5 (2)	1 (3)	7 (2)	0,5699
- ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire	10 (6)	19 (8)	6 (15)	35 (8)	0,5636
<b>Incidence à 5 ans :</b>					
- IDM	4 (1)	9 (4)	0 (0)	9 (2)	0,3172
- AVC	1 (1)	5 (2)	0 (0)	5 (1)	0,1784
<b>Incidence à 10 ans :</b>					
- IDM	3 (2)	9 (4)	3 (8)	12 (3)	0,5340
- AVC	2 (1)	7 (3)	0 (0)	8 (2)	0,4788
<b>Probabilité de survie sans évènement majeur (ECM ou décès) :</b>					
- A 5 ans	92,73	86,76	96,77	90,29	0,1295
- A 10 ans	84,35	73,31	83,75	78,59	0,0378

Tableau 2 : évènements cardiovasculaires majeurs et mortalité dans notre population et par groupes selon statut ANCA. Les valeurs sont données en nombre de cas et pourcentage entre parenthèse sauf spécifié autrement.

ANCA : anti neutrophil cytoplasmic antibodies ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase ; ECM : évènement cardiovasculaire majeur ; IDM : infarctus de myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; NA : non applicable ; DS : déviation standard.

#### IV. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET MORTALITE A 10 ET 20 ANS DE SUIVI

La visualisation des données sur les courbes de Kaplan-Meier en comparant les groupes de patients majoritaires (ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+) montre une plus importante division des différents taux d'incidence et de survie dans les premiers 10 et 20 ans de suivi, avec une tendance des courbes à se superposer au cours du suivi après 20 ans. De ce fait, nous avons voulu étudier la distribution des taux d'incidence d'ECM, d'IDM, d'AVC et les taux de survie globale et survie sans évènement majeur dans les premiers 10 et 20 ans du suivi. Nous avons réalisé ces analyses uniquement entre les groupes majoritaires soit entre les groupes ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+.

A 10 ans du suivi nous retrouvons une persistance de la tendance observée préalablement avec une plus forte incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif ( $p = 0,2368$ ,  $p = 0,5296$  et  $p = 0,3120$  respectivement). La probabilité de survie et de survie sans évènement majeur sont également diminuées dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ avec des résultats statistiquement significatifs dans les deux cas ( $p = 0,0284$  et  $p = 0,0378$  respectivement). Les courbes d'incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC ainsi que les courbes de survie et survie sans évènement majeur à 10 ans sont présentées dans l'Annexe 4.

A 20 ans de suivi la tendance est similaire pour l'ensemble des résultats, avec une incidence plus importante dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ pour les ECM, les IDM et les AVC qui n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,2777$ ,  $p = 0,6596$  et  $p = 0,2770$  respectivement). La probabilité de survie est diminuée de façon statistiquement significative dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ ( $p = 0,0408$ ) et la même tendance est observable pour la probabilité de survie sans évènement majeur (ECM et/ou décès) mais le résultat n'est pas statistiquement significatif ( $p = 0,0727$ ). Les courbes de Kaplan-Meier concernant les incidences d'ECM, d'IDM et d'AVC ainsi que la survie globale et la survie sans évènement majeur à 20 ans sont exposées dans la partie précédente.

## V. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET MORTALITE SELON LA CLASSIFICATION HISTO-CLINIQUE CLASSIQUE

Bien que ce ne soit pas l'objectif principal de notre étude, nous avons voulu explorer la distribution des taux d'incidence d'ECM, d'IDM, d'AVC et de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire ainsi que les taux de mortalité et mortalité sans évènement majeur (ECM et/ou décès) de notre population selon la classification histo-clinique classique des VAA. Il est intéressant de noter que parmi les 39 patients ne présentant pas d'ANCA dans notre étude un total de 29 (74%) étaient classés GEPA par leurs médecins référents.

Le taux d'incidence d'ECM est de 7,85 pour 1000 patients-années dans le groupe GPA, de 12,85 pour 1000 patients-années dans le groupe PAM et de 7,14 pour 1000 patients-années dans le groupe GEPA. La comparaison des taux d'incidence n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,4363$ ). Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'ECM est significativement inférieur dans le groupe PAM (2,69 +/- 1,72 années) que dans le groupe GPA (5,42 +/- 5,44 années ;  $p < 0,0001$ ). La comparaison à 10 ans de suivi retrouve une plus forte incidence d'ECM dans le groupe PAM mais elle n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,2173$ ). La comparaison à 20 ans de suivi retrouve des résultats similaires. Les résultats sont superposables en censurant les patients atteints de GEPA avec une incidence d'ECM plus importante dans le groupe PAM qui n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,1$ ).

Concernant les IDM, le taux d'incidence est de 4,10 pour 1000 patients-années dans le groupe GPA, de 8,44 pour 1000 patients-années dans le groupe PAM et de 5,37 pour 1000 patients-années dans le groupe GEPA. La comparaison des taux d'incidence n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,4873$ ). Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'IDM est significativement inférieur dans le groupe PAM (3,04 +/- 2 années) que dans le groupe GPA (3,72 +/- 5,74 années ;  $p = 0,0001$ ). La comparaison à 10 ans de suivi retrouve une plus forte incidence d'IDM dans le groupe PAM mais elle n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,2839$ ). La comparaison à 20 ans de suivi retrouve des résultats similaires. Les résultats sont superposables en censurant les patients atteints de GEPA avec une incidence d'IDM plus importante dans le groupe PAM qui n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,1424$ ).

Pour les AVC le taux d'incidence est de 4,08 pour 1000 patients-années dans le groupe GPA, de 5,26 pour 1000 patients-années dans le groupe PAM et de 1,73 pour 1000 patients-années dans le groupe GEPA. La comparaison des taux d'incidence n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,49$ ). Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'AVC est significativement inférieur dans le groupe PAM (3 +/- 2,14 années) que dans le groupe GPA (7,19 +/- 5,11 années ;  $p = 0,0009$ ). La comparaison à 10 ans de suivi retrouve une plus forte incidence d'AVC

dans le groupe PAM mais elle n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,3072$ ). La comparaison à 20 ans de suivi retrouve des résultats similaires. Les résultats sont superposables en censurant les patients atteints de GEPA avec une incidence d'AVC plus importante dans le groupe PAM qui n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,3156$ ).

La Figure 10 montre les courbes d'incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC à 20 ans de suivi selon la classification classique. Les courbes à 10 ans de suivi et les courbes censurant les patients atteints de GEPA sont présentées dans l'annexe 5.

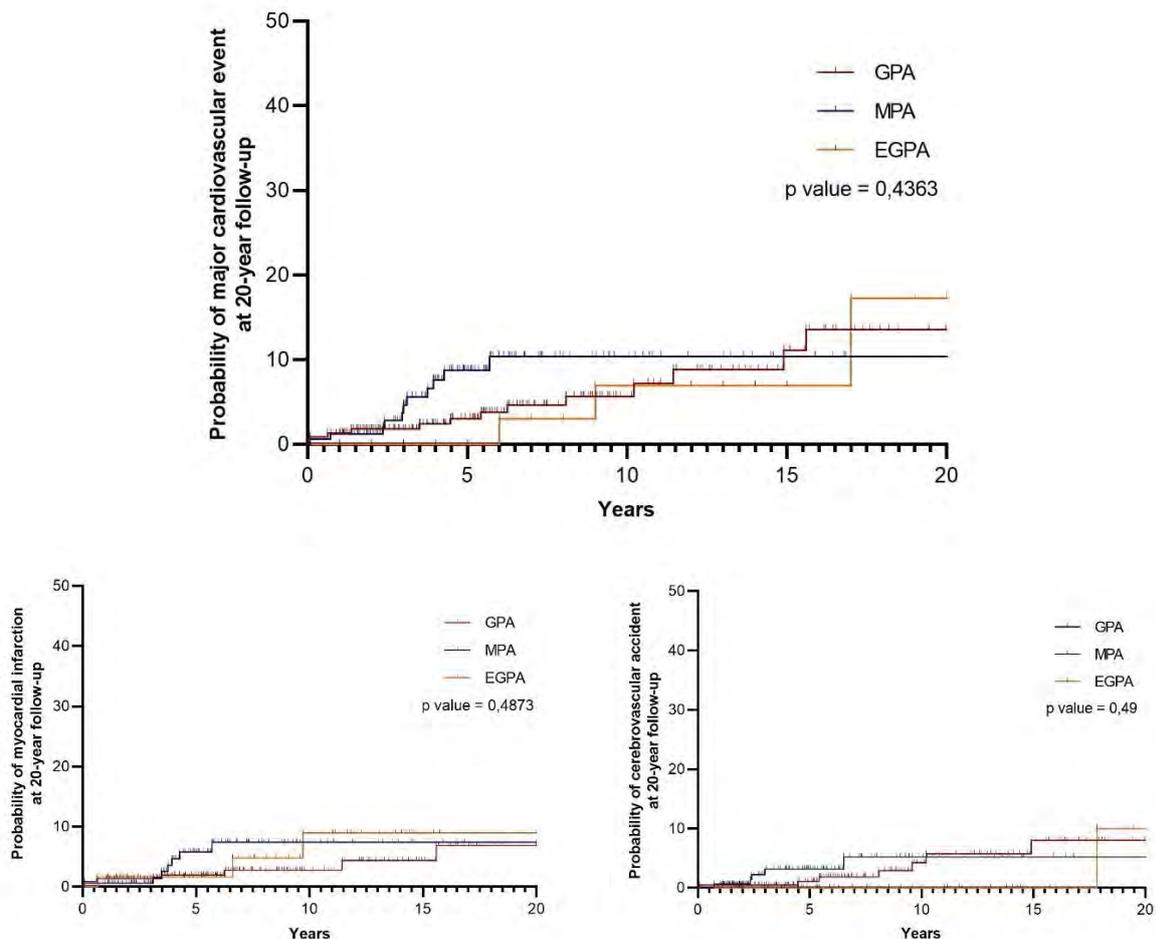


Figure 10 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents cardiovasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA.

GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique ; EGPA : *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Concernant la survie et la survie sans évènement majeur, nous retrouvons également des résultats en faveur d'une moins bonne survie et survie sans évènement majeur dans le groupe PAM dans la comparaison entre les trois groupes ( $p = 0,0117$  et  $p = 0,0370$  respectivement) comme dans la comparaison entre GPA et PAM ( $p = 0,0166$  et  $p = 0,0501$  respectivement). Les résultats sont statistiquement significatifs en fin de suivi ainsi qu'à 10 et à 20 ans, la différence étant plus visible dans

les 10 premières années de suivi. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue du décès ou de l'évènement composite ECM et/ou décès est également significativement inférieur dans le groupe PAM en comparant avec le groupe GPA ( $p < 0,0001$  pour les deux catégories). La Figure 11 montre les courbes de survie et survie sans évènement majeur à 20 ans dans les groupes GPA, PAM et GEPA. Les courbes à 10 ans de suivi et les courbes censurant les GEPA sont présentées dans l'Annexe 5.

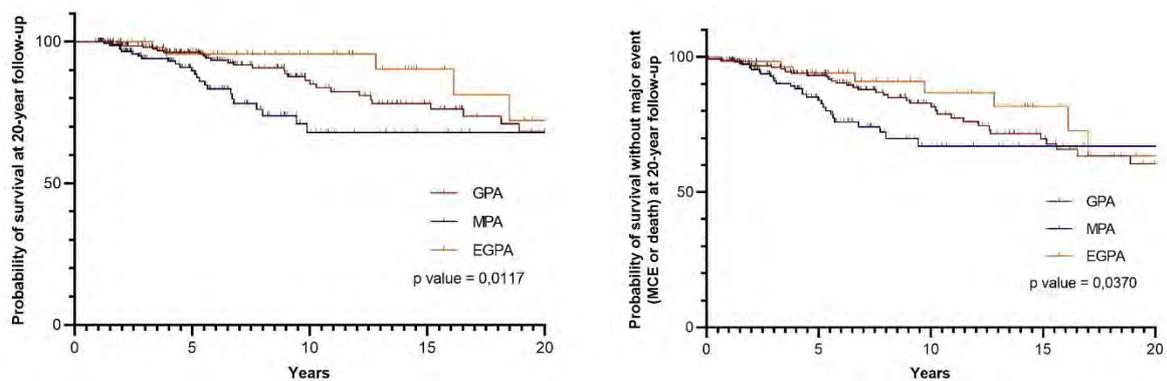


Figure 11 : Courbes de survie et survie sans évènement majeur à 20 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA. GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique ; EGPA : *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; MCE : *major cardiovascular event* ou évènement cardiovasculaire majeur.

## VI. ANALYSE MULTIVARIEE

L'analyse multivariée réalisée en ajustant pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et pour le sexe retrouve une association entre la présence d'ANCA anti-MPO et le risque de survenue d'ECM et/ou décès avec un HR à 1,77 (CI 95% : 1,13 – 2,8 ; p = 0,0134). La même tendance est retrouvée pour le risque d'AVC avec un HR à 3,05 mais l'association n'est pas statistiquement significative (CI 95% : 0,88 – 10,6 ; p = 0,0795). Par contre, il n'y a pas d'association entre la présence d'ANCA anti-MPO et le risque d'IDM (p = 0,9091).

La présence d'ANCA anti-PR3 semble avoir un effet protecteur contre la survenue d'IDM, d'AVC et de l'évènement composite ECM et/ou décès mais l'analyse multivariée ajusté sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et le sexe ne retrouve pas d'association statistiquement significative.

Enfin, dans le groupe ANCA- aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence dans l'analyse multivariée, l'interprétation des résultats étant difficile du faible nombre d'ECM survenu dans ce groupe.

Le tableau 3 montre les résultats de l'analyse univariée et multivariée ajusté pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et le sexe pour les groupes ANCA+ anti-MPO+ et ANCA+ anti-PR3+.

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajusté pour FRCV traditionnels et sexe		
	Hazard ratio	CI 95%	Valeur p	Hazard ratio	CI 95%	Valeur p
<b>Présence d'ANCA anti-MPO</b>						
- IDM	1,03	0,41 – 2,57	0,947	1,05	0,42 – 2,63	0,9091
- AVC	2,89	0,83 – 10	0,0934	3,05	0,88 – 10,6	0,0795
- ECM et/ou décès	1,75	1,11 – 2,75	0,0158	1,77	1,13 – 2,8	0,0134
<b>Présence d'ANCA anti-PR3</b>						
- IDM	0,7	0,26 – 1,85	0,473	0,66	0,25 – 1,76	0,4104
- AVC	0,45	0,12 – 1,69	0,24	0,42	0,11 – 1,58	0,2
- ECM et/ou décès	0,72	0,46 – 1,14	0,166	0,72	0,45 – 1,14	0,1586

Tableau 3 : Analyse multivariée selon le modèle de régression de Cox.

ANCA : *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*. MPO : myéloperoxydase. PR3 : protéinase 3. ECM : évènement cardiovasculaire majeur ; IDM : infarctus de myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral. FCRV : facteurs de risque cardiovasculaire. CI : *confidence interval* ou intervalle de confiance.

## DISCUSSION

Notre étude a retrouvé une tendance du groupe ANCA+ anti-MPO+ à présenter plus d'ECM, d'IDM et d'AVC que le groupe ANCA+ anti-PR3+, l'association n'étant pas statistiquement significative ( $p = 0,2777$ ,  $p = 0,6596$  et  $p = 0,2770$  respectivement). Une tendance similaire est observée dans le groupe ANCA- sans que l'association ne soit statistiquement significative ( $p = 0,3454$ ,  $p = 0,2896$  et  $p = 0,3682$  respectivement). La survenue d'ECM, d'IDM et d'AVC est significativement plus précoce dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ comparé au groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0001$  et  $p = 0,0009$  respectivement).

La survie sans évènement majeur est significativement diminuée dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ en comparaison au groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p = 0,0364$ ). La survie globale est diminuée dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ en comparaison au groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p = 0,0199$ ) comme dans la comparaison des trois groupes selon statut ANCA ( $p = 0,0173$ ). Le temps écoulé entre le diagnostic de la maladie et la survenue du décès et de l'évènement composite ECM et/ou décès est significativement inférieur dans le groupe ANCA+ anti-MPO+.

L'analyse multivarié ajusté pour les facteurs de risque cardiovasculaire et le sexe montre une association statistiquement significative entre la présence d'ANCA anti-MPO et le risque d'ECM et/ou décès ( $p = 0,0134$ ), la même tendance étant observée pour le risque d'AVC ( $p = 0,0795$ ). La présence d'ANCA anti-PR3 semble être protectrice contre le risque d'IDM, d'AVC et de l'évènement composite ECM et/ou décès même si l'analyse multivariée ne met pas en évidence d'association statistiquement significative.

Notre étude a montré une incidence élevée d'ECM, d'IDM et d'AVC dans la cohorte de VAA avec un taux d'incidence d'ECM de 9,09 pour 1000 patients-années, un taux d'incidence d'IDM de 5,5 pour 1000 patients-années et un taux d'incidence d'AVC de 4,01 pour 1000 patients années. La mortalité est également importante avec un taux de mortalité de 19,86 pour 1000 patients années, les décès de cause cardiovasculaire identifiées représentant 10% du total. La totalité des ECM dans notre cohorte sont survenus dans les 20 premières années de suivi.

## I. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS DANS LES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

L'association entre ECM et VAA est bien établie dans la littérature mais la prévalence et l'incidence de ces évènements varient selon les études et leur définition d'ECM.

Notre étude retrouve un taux d'incidence d'ECM de 9,09 pour 1000 patients-années avec une incidence globale de 7% sur toute la durée du suivi et de 3,1% à 5 ans de suivi. Dans la littérature le taux d'incidence d'ECM est de 51,64 pour 1000 patients-années dans l'étude réalisé par Morgan *et al.* (calculé à partir des données facilités dans le texte soit un total de 23 ECM pour un temps de suivi moyen de 3,4 années avec un rang interquartile de 1,5 – 5,8)<sup>85</sup>, de 18,97 pour 1000 patients-années dans l'étude de Aviña-Zubieta *et al.*<sup>87</sup>, de 27,8 pour 1000 patients-années dans l'étude de Mourguet *et al.*<sup>4</sup> et de 7,2 pour 1000 patients-années dans l'étude réalisé par Houben *et al.*<sup>125</sup>. Pour sa part, l'étude de Suppiah *et al.* retrouve une incidence à 5 ans de 13,8%<sup>86</sup>.

Le taux d'incidence d'ECM dans notre étude est parmi les plus bas quand confronté aux données de la littérature ce qui s'explique en partie par les différentes définitions d'ECM utilisées par les investigateurs et par la composition de la population étudiée. Ainsi, dans l'étude de Morgan *et al.* sur des patients atteints de VAA la définition d'ECM incluait les IDM et les AVC mais aussi l'angor d'apparition récente, les évènements vasculaires périphériques symptomatiques et les accidents ischémiques transitoire<sup>85</sup>, l'étude réalisé par Mourguet *et al.* incluait dans sa définition d'ECM les IDM, les AVC et les épisodes de vasculopathie périphérique aigus symptomatiques ou ayant nécessité une revascularisation<sup>4</sup> et l'étude réalisé par Suppiah *et al.* incluait la mortalité de cause cardiovasculaire, les IDM, les AVC et les chirurgies coronariennes<sup>86</sup>, ce qui peut expliquer leur taux d'incidence d'ECM plus élevés que dans notre étude. De l'autre côté nous retrouvons les études réalisées par Aviña-Zubieta *et al.* et Houben *et al.* qui ont utilisé une définition d'ECM similaire à la nôtre, incluant uniquement les IDM et les AVC, mais dont la population à étude n'était pas semblable puisqu'elle était composée uniquement de patients atteints de GPA dans l'étude de Aviña-Zubieta *et al.*<sup>87</sup> et de patients atteints de GPA et GEPA dans celui de Houben *et al.*<sup>125</sup>. L'exclusion des patients atteints de PAM, dont l'association avec les ANCA anti-MPO est prédominante, peut contribuer à la plus faible incidence d'ECM retrouvée dans l'étude réalisé par Houben *et al.*

Nous avons également regardé les données de la littérature concernant les incidences d'IDM et d'AVC séparément afin de mieux contextualiser nos résultats.

Le taux d'incidence d'IDM dans notre étude est de 5,5 pour 1000 patients-années avec une incidence à 5 ans de suivi de 2%. Dans la littérature les résultats sont pour la plupart supérieurs à ceux de notre étude, le taux d'incidence d'IDM étant de 8,98 pour 1000 patients-années dans l'étude de Morgan *et*

*al.*<sup>85</sup>, de 11,7 pour 1000 patients-années dans l'étude d'Aviña-Zubieta *et al.*<sup>87</sup>, de 8,5 pour 1000 patients-années dans l'étude de Mourguet *et al.*<sup>4</sup> et seulement de 3,8 pour 1000 patients-années dans l'étude de Houben *et al.*<sup>125</sup>. D'autres études ont également étudié le taux d'incidence d'IDM comme celui de Faurchou *et al.* qui retrouve un taux d'incidence de 9,67 pour 1000 patients-années<sup>118</sup>, celui réalisé par Englund *et al.* qui retrouve un taux d'incidence d'IDM de 15 pour 1000 patients-années<sup>90</sup> et celui réalisé par Nygaard *et al.* qui retrouve un taux d'incidence d'IDM de 6,25 pour 1000 patients-années. L'incidence d'IDM à 5 ans de suivi est de 7,9% dans l'étude de Suppiah *et al.*, mais ce résultat incluait les chirurgies coronariennes<sup>86</sup>, et de 2,6% dans l'étude de Nygaard *et al.*

Concernant les AVC, le taux d'incidence dans notre étude était de 4,01 pour 1000 patients années avec une incidence à 5 ans de 2%. De façon similaire à ce que nous avons observé pour les IDM, ce taux est inférieur aux données que nous avons retrouvé dans la littérature à l'exception de l'étude réalisé par Houben *et al.* qui retrouve un taux d'incidence d'AVC de 3,4 pour 1000 patients-années<sup>125</sup> ; le taux d'incidence d'AVC est de 6,73 pour 1000 patients-années dans l'étude de Morgan *et al.*<sup>85</sup>, de 8,9 pour 1000 patients-années dans celui de Aviña-Zubieta *et al.*<sup>87</sup>, de 10,2 pour 1000 patients-années dans celui de Mourguet *et al.*<sup>4</sup>, de 13,2 pour 1000 patients-années dans celui de Englund *et al.*<sup>90</sup> et de 10,5 pour 1000 patients-années dans l'étude de Nygaard *et al.*<sup>89</sup>. L'incidence d'AVC à 5 ans de suivi dans l'étude de Nygaard *et al.* est de 4,7%.

Par ailleurs, notre étude s'est intéressée au temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'ECM qui n'est malheureusement que peu exploré dans la littérature. Dans l'étude réalisé par Aviña-Zubieta *et al.* les auteurs ont retrouvé un risque de survenue d'ECM plus important dans la première année après le diagnostic de VAA, diminuant chaque année jusqu'à devenir non significatif à partir de la 5<sup>ème</sup> année depuis le diagnostic<sup>87</sup>. Les données de l'étude réalisé par Faurchou *et al.* vont dans le même sens puisqu'ils retrouvent un risque accru d'IDM par rapport à la population générale uniquement dans la période avant la 5<sup>ème</sup> année depuis le diagnostic de GPA<sup>118</sup>. Dans notre étude le temps moyen de survenue d'un ECM était de 5,09 (DS : 4,88) années, de 4,23 (DS : 4,51) années pour les IDM et de 6,33 (DS : 5,57) années pour les AVC. Malheureusement, l'absence d'uniformité dans l'expression des données dans la littérature rend difficile la comparaison directe de ces résultats.

En vue de ce que nous venons d'exposer dans les paragraphes précédents, nous pouvons conclure que les taux d'incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC dans notre étude sont inférieurs aux résultats des études réalisés jusqu'au présent à l'exception des résultats de l'étude réalisé par Houben *et al.*<sup>125</sup>. Un facteur à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats que nous avons déjà évoqué est la différence de composition de la population à étude entre les différentes études que nous avons listées. Seulement les études réalisées par Morgan *et al.* et Englund *et al.* incluaient dans leur cohorte l'ensemble des VAA<sup>85,90</sup>, Mourguet *et al.*, Suppiah *et al.* et Nygaard *et al.* ont inclut uniquement des

patients atteints de GPA et de PAM<sup>4,86</sup>, Faurchou *et al.* et Aviña-Zubieta *et al.* ont inclus uniquement des patients atteints de GPA<sup>87,118</sup> et Houben *et al.* ont inclus des patients atteints de GPA et GEPA en excluant les PAM<sup>125</sup>. L'exclusion des PAM et des GEPA des études réalisées par Aviña-Zubieta *et al.* et Faurchou *et al.* pourrait expliquer également les différences observées dans le temps écoulé entre diagnostic de la VAA et la survenue d'ECM.

Un autre facteur à prendre en compte est la période de temps étudiée par chacune des études mentionnées qui va de de 1973 à 1999 dans l'étude de Faurchou *et al.*<sup>118</sup>, de 1995 à 2005 dans l'étude de Morgan *et al.*<sup>85</sup>, de 1996 à 2010 dans l'étude de Aviña-Zubieta *et al.*<sup>87</sup>, de 1998 à 2010 dans l'étude de Englund *et al.*<sup>90</sup>, de 1981 à 2015 dans l'étude de Mourguet *et al.*<sup>4</sup> et de 1996 à 2018 dans l'étude de Nygaard *et al.*<sup>89</sup>. L'étude réalisé par Houben *et al.* n'indique pas la période étudiée mais rapporte l'inclusion des patients faisant partie de la cohorte CanVasc (*Canadian Vasculitis Research Network*) de l'hôpital Mount Sinai de Toronto en juin 2018<sup>125</sup>. Dans l'étude réalisée par Suppiah *et al.* la période d'inclusion débutait en 1995 et chaque patient était suivi pendant 5 ans<sup>86</sup>. Nous observons une tendance de l'incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC à diminuer dans les cohortes les plus récentes, les taux d'incidence les plus bas étant ceux de notre étude et de celle de Houben *et al.*

Deux éléments apparaissent comme étant possiblement en cause de cette tendance. D'une part, les avancées thérapeutiques avec notamment l'introduction du rituximab dans l'arsenal thérapeutique des VAA suivant l'étude RAVE de 2010 ont contribué à un meilleur contrôle de la maladie dans son ensemble que ce soit par la possibilité de traitement des patients réfractaires au cyclophosphamide ou par la diminution des rechutes en traitement d'entretien<sup>23,32,133</sup>. Comme nous avons expliqué préalablement il est actuellement admis l'existence d'une relation entre l'activité de la VAA et le risque d'athéromatose ce qui laisse supposer qu'un contrôle plus optimal de la maladie se traduirait par une diminution des ECM, expliquant la tendance observée dans la littérature. D'une autre part, la prise en charge du risque cardiovasculaire associé aux maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques est un sujet de pleine actualité, les premières recommandations spécifiques de l'EULAR pour la prise en charge de ce risque cardiovasculaire datant de 2010 et récemment actualisées en 2022<sup>134</sup>. Il est raisonnable de penser que la progressive sensibilisation des équipes médicales prenant en charge des VAA ainsi que l'application des recommandations spécifiques pour la prévention de leur risque cardiovasculaire ont comme effet une diminution de l'incidence d'ECM chez ces patients, ce qui expliquerait également la tendance temporelle observée dans la littérature et confortée par notre étude.

Un dernier point à prendre en compte à ce sujet est la diminution progressive de la dose cumulée de prednisone utilisée dans le traitement des VAA conséquence de trois études récentes et son potentiel effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire des VAA. En premier lieu nous retrouvons l'étude

MAINRITSAN réalisé par Guillevin *et al.* et publié en 2014 qui a comparé l'efficacité du rituximab dans le traitement d'entretien des VAA comparé à l'azathioprine<sup>32</sup>. Le rituximab n'a pas seulement fait preuve de son efficacité mais a également montré une réduction du taux de rechutes majeures (HR pour l'azathioprine : 6,61 ; IC 95% : 1,56 – 27,96 ; p = 0,002) sans différence notable au niveau des effets secondaires graves (p = 0,92). Il est raisonnable de penser que la validation du rituximab dans le traitement d'entretien des VAA et son effet positif sur le risque de rechutes majeures a entraîné une diminution du besoin d'utilisation des corticoïdes chez les patients atteints de VAA. En 2015 nous avons connu les résultats de l'étude CORTAGE, réalisé par Pagnoux *et al.*, qui a évalué l'efficacité d'une posologie réduite de cyclophosphamide et d'une décroissance plus rapide de la corticothérapie dans le traitement d'induction de la rémission des patients âgés de plus de 65 ans atteints de VAA<sup>135</sup>. L'étude n'a pas retrouvé de différence significative entre le régime proposé et le régime classique ni dans l'induction de la rémission ni dans la mortalité, justifiant l'utilisation d'une décroissance plus rapide de la corticothérapie chez les patients âgés avec la conséquente diminution de la dose cumulée reçue. Ce nouveau régime à dose cortisonique réduite a été rapidement mis en application en France en suivant la publication du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour les Vasculites Nécrosantes Systémiques<sup>136</sup>. Plus récemment, nous retrouvons la publication en 2020 de l'étude PEXIVAS, réalisé par Walsh *et al.*, dont les résultats ont montré la non infériorité de l'utilisation d'une posologie de prednisone diminuée par rapport au protocole habituel dans le traitement d'induction des VAA et qui propose un régime posologique réduit qui est déjà utilisé dans la pratique courante de plusieurs hôpitaux<sup>18</sup>. Par ailleurs, le groupe recevant la dose réduite de prednisone a présenté moins d'infections sévères au cours de la première année de traitement.

Compte tenu du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des corticoïdes, il est à supposer qu'une réduction de la dose cumulée reçue de prednisone entraînera une diminution du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de VAA. Nous ne disposons pas des données concernant le ratio d'utilisation des régimes à posologie réduite de prednisone dans notre étude. Des études futures seront nécessaires afin d'étudier l'effet de ce changement de paradigme sur le risque de survenue d'ECM dans les VAA.

## II. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET SPECIFICITE ANCA

Notre étude montre des taux d'incidence plus importants d'ECM, d'IDM, d'AVC et du critère composite ECM et/ou décès chez les patients présentant des ANCA de type anti-MPO comparativement aux patients présentant des ANCA de type anti-PR3, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative dans la comparaison utilisant le test de Log-Rank.

Les données de la littérature sont limitées et contradictoires à cet égard. En faveur du rôle protecteur des ANCA anti-PR3 nous retrouvons l'étude de Suppiah *et al.* où parmi les 257 patients présentant des ANCA anti-PR3 sont survenus 17 (6,6%) ECM (Odds ratio : 0,39 ; CI 95% : 0,20 – 0,74 ;  $p < 001$ ), contre 28 (19,2%) ECM survenant parmi les 146 patients présentant des ANCA anti-MPO (Odds ratio : 2,78 ; CI 95% : 1,52 - 5,06 ;  $p < 0,001$ )<sup>86</sup>. Dans le même sens nous retrouvons l'étude de Mourguet *et al.* qui montrait une plus forte prévalence d'anticorps anti-PR3 dans le groupe n'ayant pas présenté d'ECM (48%) que parmi ceux ayant présenté un ECM (30,4%) mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,13$ )<sup>4</sup>.

Dans le sens contraire nous retrouvons l'étude de Houben *et al.* où parmi les 182 patients présentant des ANCA de type anti-PR3 sont survenus 6 (33%) ECM contre 3 (17%) ECM parmi les 48 patients du groupe ANCA anti-MPO, soit un risque relatif pour la présence d'ANCA anti-MPO de 0,44 mais qui n'est pas significatif (CI 95% : 0,10 – 1,82 ;  $p = 0,26$ )<sup>125</sup>. Curieusement, cette même étude retrouve un rôle protecteur contre le risque cardiovasculaire de la positivité ANCA dans la population GPA lors de l'analyse multivariée (HR : 0,22 ; CI 95% : 0,06 – 0,77).

Dans notre étude le nombre d'ECM était de 9 (5%) dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ et de 17 (7%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+, la différence n'étant pas statistiquement significative ( $p = 0,6106$ ). L'analyse multivariée ajustée pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et le sexe a montré une association entre la présence d'ANCA anti-MPO et le risque d'AVC avec un HR à 3,05 (CI 95% : 0,88 - 10,6 ;  $p = 0,0795$ ), aucune association n'étant trouvée entre ANCA anti-MPO et risque d'IDM. La présence d'ANCA anti-PR3 semble être protectrice contre le risque d'IDM et d'AVC même si l'analyse multivariée ajustée pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et le sexe ne met pas en évidence d'association statistiquement significative. Cette absence de signification statistique est possiblement liée au faible nombre d'ECM que nous avons retrouvé ( $N = 32$ ) malgré un nombre important de patients inclus ( $N = 454$ ). Comme nous avons déjà évoqué, notre cohorte est composée en grande partie par des patients ayant été diagnostiqués de façon récente (44% après l'année 2015) qui sont susceptibles d'avoir bénéficié d'une part des améliorations thérapeutiques spécifiques des VAA mais aussi d'une plus importante sensibilisation des équipes quant au risque cardiovasculaire associé aux maladies auto-immunes et ses thérapies ce qui peut expliquer le plus faible nombre de complications cardiovasculaires dans notre cohorte. Par ailleurs, nous avons utilisé une définition

d'ECM utilisant des critères durs, incluant uniquement les IDM et les AVC, ce qui peut contribuer à une diminution de la puissance statistique de l'étude.

Un autre point intéressant de notre étude est la différence entre les taux d'incidence d'ECM qui étaient de 6,29 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ et de 11,79 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+, la différence n'étant pas statistiquement significative ( $p = 0,2777$ ). Le fait de retrouver un plus grand écart en ajustant l'incidence au temps de suivi s'explique du fait de la différence du suivi moyen entre les groupes, qui était de 6,33 (DS : 7,85) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ et de 5,2 (DS : 4,85) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+, cette différence étant statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ). Nous aurions pu supposer que la plus courte durée de suivi dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ contribue au manque de puissance statistique de notre étude en limitant le nombre d'ECM détectés dans ce groupe. Néanmoins, comme nous avons déjà mentionné, le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'ECM est significativement plus court dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ (3,29 années ; DS : 2,74) que dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ (5,53 années ; DS : 6,21 ;  $p < 0,0001$ ). De ce fait, nous pouvons supposer que malgré une augmentation du temps de suivi moyen dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ le taux d'incidence d'ECM ne serait pas sensiblement modifiée. Il est tout de même important de signaler cette tendance des patients du groupe ANCA+ anti-MPO+ à présenter des ECM significativement plus tôt que chez les patients du groupe ANCA+ anti-PR3+, des adaptations au niveau du suivi pouvant être mises en place en vue d'une prise en charge plus ciblée de chaque individu. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude dans la littérature ayant explorée cette question préalablement qui puisse confirmer nos résultats.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'association entre le type d'ANCA et le risque cardiovasculaire. L'étude RAVE publié en 2010 par Stone *et al.* qui comparait l'efficacité du rituximab et du cyclophosphamide sur 197 patients atteints de VAA retrouvait une différence dans la négativation de la sérologie ANCA qui était de 50% dans le groupe rituximab et seulement de 17% dans le groupe contrôle pour les ANCA anti-PR3 ( $p < 0,001$ ) mais ne présentait pas de différence significative entre les groupes pour les ANCA anti-MPO<sup>23</sup>. Le rôle pathogène direct des ANCA anti-MPO dans les VAA semble bien établi depuis la démonstration sur un modèle murin de Xiao *et al.* en 2002<sup>137</sup>. D'autres études semblent suggérer également une implication directe des ANCA anti-PR3 dans le développement des lésions tissulaires des VAA<sup>138</sup>. D'autre part, des études de recherche fondamentale ont retrouvé un rôle direct des ANCA dans l'activation des cellules endothéliales ce qui est proposé par certains auteurs comme un des possibles mécanismes expliquant le surrisque cardiovasculaire des VAA<sup>67,139</sup>. Il est possible qu'une moins bonne réponse sérologique dans le groupe de patients ANCA+ anti-MPO+ soit à l'origine d'un état pathologique subclinique expliquant l'association entre risque cardiovasculaire et ANCA anti-MPO, si bien sa signification statistique n'est pas encore bien établie.

Par ailleurs, l'étude réalisée en 2018 par Berti *et al.* montrait un profil de cytokines circulantes différent entre les patients présentant des VAA avec ANCA anti-PR3 et ceux avec ANCA anti-MPO, cette différence étant plus importante qu'en comparant les patients selon la classification histo-clinique classique<sup>43</sup>. Compte tenu de l'importance des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénèse de l'athérome et par conséquent dans le risque cardiovasculaire, un profil cytokinique différent selon la spécificité ANCA pourrait bien expliquer en partie la tendance observée dans notre étude<sup>70</sup>. Des analyses du profil cytokinique des patients dans les études du futur seraient intéressantes pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu.

D'autre part, des investigations récentes réalisées par Arends *et al.* ont retrouvé une fréquence accrue de CHIP (*Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* ou Hématopoïèse Clonale de Potentiel Indéterminé) chez les patients atteints de VAA par rapport à une population contrôle ajustée pour l'âge<sup>140</sup>. Il a également été démontré que la présence de CHIP est un facteur de risque cardiovasculaire notamment pour la survenue d'IDM<sup>141</sup>. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des études mettant en relation la prévalence de CHIP et la spécificité ANCA mais cela reste possible d'autant plus compte tenu des différences génétiques entre les patients atteints de VAA selon leur spécificité ANCA<sup>42</sup>. Une telle différence pourrait contribuer à la plus forte prévalence d'ECM chez les patients présentant des ANCA type anti-MPO et des études orientées à répondre cette question semblent justifiés.

Parallèlement, notre étude a retrouvé une tendance du groupe ANCA- à présenter plus d'IDM que les autres deux groupes, si bien l'association n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,1244$ ). Nous avons déjà mentionné que parmi les 39 patients ANCA- 29 (74%) étaient classés GEPA selon la classification histo-clinique classique. Les patients atteints de GEPA présentent une atteinte cardiaque plus fréquemment que les autres patients atteints de VAA, notamment sous forme de cardiomyopathie, cette atteinte étant un des principaux facteurs prédictifs de mortalité dans ce groupe de patients<sup>1,142</sup>. Certaines études ont même trouvé une association entre la prévalence de l'atteinte cardiaque chez les patients classés GEPA et une sérologie ANCA négative<sup>143</sup>, données qui ont été confortés par des analyses génétiques qui suggèrent une classification des GEPA en deux entités indépendantes : celles associées aux ANCA de type anti-MPO et celles associées à une sérologie ANCA négative<sup>144</sup>. Toutefois, si bien le cœur est fréquemment atteint chez les patients présentant des GEPA l'atteinte coronarienne est rare, des cas d'IDM par atteinte vascularitique coronarienne spécifique ayant été décrits dans la littérature mais restant anecdotiques<sup>145,146</sup>. Récemment, l'étude de Houben *et al.* sur une cohorte canadienne composée de GPA et GEPA ne retrouvait pas d'association entre le diagnostic de GEPA et une augmentation du risque cardiovasculaire (HR pour GPA : 0.85 ; CI 95% : 0,32 – 2,25 ;  $p = 0.74$ ) malgré une atteinte cardiaque plus fréquente<sup>125</sup>. D'autres études semblent

nécessaires afin d'une part de vérifier la tendance observée dans notre étude et d'une autre part d'étudier les mécanismes physiopathologiques sous-jacentes.

Finalement, nous avons voulu comparer nos résultats concernant la survie sans évènement majeur (ECM et/ou décès) avec les données de la littérature, jugeant qu'il s'agit d'un indicateur important pour la pratique clinique. Dans notre étude, la probabilité de survie sans évènement majeur à 5 ans était évaluée à 90,29% pour la population dans sa globalité mais elle était significativement diminuée dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ (86,76%) par rapport au groupe ANCA+ anti-PR3+ (92,73% ,  $p = 0,0364$ ). L'analyse multivariée ajusté pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et le sexe confirme l'association entre présence d'ANCA anti-MPO et risque d'ECM et/ou décès avec un HR à 1,77 (IC 95% : 1,13 – 2,8 ;  $p = 0,0134$ ). Notre recherche de la littérature n'a pas retrouvé des études ayant étudié une variable similaire à celle de notre étude, le plus semblable étant celui réalisée par Suppiah *et al.* qui incluent dans leur définition d'ECM les IDM, les AVC et les décès de cause cardiovasculaire, mais aussi les chirurgies coronariennes. A 5 ans de suivi 74 des 535 patients de l'étude de Suppiah *et al.* ont présenté un ECM soit une incidence de 13,8%, dont 32 (6%) évènements correspondaient à des décès de cause cardiovasculaire<sup>86</sup>. Flossman *et al.* rendent dans leur étude des chiffres de mortalité toute cause confondue ainsi que des décès causés par des IDM et des AVC mais ne comptabilisent pas les ECM non mortels<sup>41</sup>. L'étude de la survie sans évènement majeur dans les études du futur nous semble une option intéressante pour mieux comprendre les implications cliniques des différences parmi les VAA et qui aidera à contextualiser les résultats de notre étude.

### III. MORTALITE ET SPECIFICITE ANCA

Notre étude a montré un taux de mortalité globale de 26,36 pour 1000 patients-années, la probabilité de survie à 5 et 10 ans étant de 94,04% et de 81,75% respectivement. La comparaison par groupes selon spécificité ANCA a retrouvé une diminution significative de la survie dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ qui présentait un taux de mortalité de 25,44 pour 1000 patients-années contre 16,1 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ ( $p = 0,0199$ ).

Plusieurs auteurs ont étudié la mortalité des VAA retrouvant des données différentes selon la période étudiée. Ainsi nous retrouvons une probabilité de survie à 5 ans de 74% dans les études réalisées par Bligny *et al.*<sup>147</sup> et Westman *et al.*<sup>148</sup>, qui ont étudiée la période de 1984 à 1999 et de 1971 à 2000 respectivement, et de 75% dans l'étude réalisé par Flossman *et al.*<sup>41</sup>, étudiant la période de 1995 à 2002. Les études postérieures retrouvent une amélioration de la probabilité de survie à 5 ans : elle est évaluée à 89,6% dans l'étude réalisé par Schirmer *et al.*<sup>149</sup> qui étudie la période de 1991 à 2013, à 90% dans l'étude réalisé par Mourguet *et al.*<sup>4</sup> qui étudie la période de 1981 à 2015 et à 79,9% dans l'étude réalisé par Nygaard *et al.* qui étudie la période de 1996 à 2018<sup>89</sup>. A 10 ans la probabilité de survie était de 75,1% d'après Schirmer *et al.*<sup>149</sup> et de 77% d'après Mourguet *et al.*<sup>4</sup>. Le méta-analyse réalisé par Tan *et al.* en 2015 qui inclut 10 études étudiant la période de 1966 à 2009 conforte ces résultats, retrouvant une amélioration significative de la survie globale des VAA en comparant les cohortes les plus anciennes contre les plus récentes ( $p = 0,06$ )<sup>150</sup>. Plus récemment, l'étude réalisé par Wallace *et al.* qui étudie la période entre 2002 et 2017 a retrouvé un taux de mortalité de 38,4 pour 1000 patients-années<sup>151</sup>. Nos résultats s'inscrivent dans la continuité de ceux retrouvés dans la littérature et soutiennent l'idée d'une diminution progressive de la mortalité dans les VAA et sont cohérents avec les avancées dans la prise en charge thérapeutique des VAA.

L'association entre ANCA de type anti-MPO et une mortalité plus importante est moins bien établie dans la littérature. L'étude réalisée par Westman *et al.* mentionnée préalablement a étudié la question ne retrouvant pas d'association statistiquement significative<sup>148</sup>. Il est intéressant de noter qu'un des facteurs indépendamment associés à la mortalité dans l'étude de Westman *et al.* était la présence au diagnostic d'un taux élevé ( $> 550$  U par technique ELISA) d'ANCA de type anti-PR3 (HR : 2,708 ; 95% CI : 1,538 – 4,768). Une conclusion similaire est retrouvée par Mohammad *et al.* dans leur étude sur une cohorte suédoise de patients atteints de VAA qui ne retrouvait pas d'association entre le type d'ANCA et le risque de décès<sup>152</sup>. Pour sa part, l'étude réalisé par Weidner *et al.* sur une cohorte allemande de patients atteints de VAA retrouvait une mortalité significativement plus importante dans le groupe présentant des ANCA de type anti-PR3 (HR : 9,32 ;  $p = 0,02$ )<sup>153</sup>.

Du côté contraire nous retrouvons d'autres études comme celui réalisé par Flossman *et al.*, qui signale les ANCA anti-MPO comme facteur prédictif de mortalité<sup>41</sup>, ou celui réalisé par Solans-Laqué *et al.* sur

une cohorte de 450 patients atteints de VAA issus du Registre Espagnol de Vasculaires Systémiques (REVAS) et suivis entre 1990 et 2015 qui retrouvait une mortalité plus importante dans le groupe présentant des ANCA anti-MPO par rapport aux ANCA anti-PR3 (Odds ratio : 2 ; CI 95% : 1,2 - 3,04 ;  $p < 0,001$ )<sup>154</sup>. D'autres auteurs se sont intéressés à la mortalité de cause cardiovasculaire en particulier : c'est le cas de Wallace *et al.*, qui ont retrouvé une association entre mortalité de cause cardiovasculaire et ANCA anti-MPO (HR : 5 ; CI 95% 1,2 – 21,2 ;  $p = 0,03$ ), les causes cardiovasculaires étant classées premières parmi les causes de mortalité dans leur étude<sup>151</sup>.

Certaines études ont signalé une association entre la sévérité de l'atteinte rénale et le risque de mortalité : c'est le cas de l'étude de Mohammad *et al.* sur une cohorte suédoise qui retrouvait un risque relatif de 1,14 (CI 95% : 1,01 - 1,20 ;  $p = 0,023$ ) pour chaque élévation de 100 micromol/L de créatininémie<sup>152</sup>. Cette association était néanmoins absente dans d'autres études comme celle réalisée par Lane *et al.* sur une cohorte anglaise de patients atteints de VAA où ni la présence d'une atteinte rénale ni sa sévérité étaient associées à une mortalité plus importante<sup>155</sup>. Dans notre étude, l'atteinte rénale était significativement plus représentée dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ en comparant avec le groupe ANCA+ anti-PR3+ (77% contre 67% au cours du suivi,  $p < 0,0001$ ) et sa sévérité significativement plus importante comme le montre le taux de créatininémie à 1 an du diagnostic (154 +/- 118,28 contre 144 +/- 109,04 micromol/L,  $p < 0,0001$ ). Des études ultérieures semblent nécessaires pour confirmer ou infirmer l'éventuelle participation de cette atteinte dans la survie des patients présentant des ANCA anti-MPO.

Un autre facteur à prendre en compte est l'âge au diagnostic qui dans notre étude était significativement plus élevée dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ que dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ (65 +/- 13,86 contre 56 +/- 17,35 années,  $p < 0,0001$ ). Comme pour l'atteinte rénale, les données de la littérature ne font pas consensus mais nous avons retrouvé une prédominance d'études signalant l'âge au diagnostic comme facteur prédictif de mortalité : c'est le cas de celui réalisé par Bligny *et al.* (pour l'âge supérieure à 52 ans, HR : 3,4; CI 95% : 1.03 - 11.21 ;  $p = 0.04$ )<sup>147</sup>, celui réalisé par Solans-Laqué *et al.* (en comparant les majeurs et mineurs de 65 ans, Odds ratio : 3,1 ; CI 95% : 1,8 – 5,4)<sup>154</sup> et celui réalisé par Westman *et al.* (pour chaque année de plus, HR : 1,058 ; CI 95% : 1,032 – 1,084 ;  $p = 0,000$ )<sup>148</sup>. De l'autre côté, l'étude réalisée par Lane *et al.* ne retrouvait pas d'association entre le groupe d'âge et le ratio standardisé de mortalité, mais trouvait une association entre âge et mortalité par le modèle de régression de Cox<sup>155</sup>. Pour aller plus loin il faudrait réaliser une analyse de Cox dans notre population pour étudier les facteurs prédictifs de mortalité dans notre cohorte. Cela fera l'objet d'une étude ultérieure.

#### IV. EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS ET MORTALITE SELON LA CLASSIFICATION HISTO-CLINIQUE CLASSIQUE

Notre étude retrouve une tendance des patients classés PAM à présenter plus d'ECM, d'IDM et d'AVC par rapport aux patients classés GPA et GEPA, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Les données dans la littérature sont limitées quant à l'étude des différences du risque cardiovasculaire selon la classification histo-clinique classique des VAA et la comparaison des différents résultats est rendue difficile par les différences dans la composition des population étudiées. A notre connaissance, seulement l'étude réalisée par Morgan *et al.* a étudié la différence du risque d'ECM selon la classification histo-clinique classique sur une population incluant toutes les VAA, ne retrouvant pas de différence statistiquement significative entre les groupes<sup>85</sup>.

Parmi les autres études, celui qui apporte les données les plus facilement comparables à ceux de notre étude est celui de Suppiah *et al.* qui a comparé le risque de survenue d'ECM entre les patients atteints de GPA et de PAM, retrouvant un moindre risque dans le groupe GPA (HR : 0,45 ; CI 95% : 0,24 – 0,82 ;  $p = 0,0009$ )<sup>86</sup>. Toutefois, deux réflexions semblent pertinentes à l'égard de cette étude : d'une part il excluait les patients atteints de GEPA et d'une autre part, comme nous avons déjà mentionné, la comparaison du risque cardiovasculaire selon statut ANCA présentait elle aussi une différence statistiquement significative en faveur d'un moindre risque des ANCA anti-PR3 ( $p < 0,001$ ), ayant été jugé plus intéressant pour le modèle de prédiction du risque cardiovasculaire qui est proposé par les auteurs. Pour sa part, l'étude réalisée par Houben *et al.* a également comparé le risque de survenue d'ECM entre les groupes selon la classification classique mais sa population incluait uniquement des patients classés GPA et GEPA, excluant les PAM<sup>125</sup>. Dans cette étude, 12 (5,19%) des patients GPA ont présenté un ECM contre 6 (5,71%) dans le groupe GEPA, la différence n'étant pas statistiquement significative (HR : 0,85 ; CI 95% : 0,32 – 2,25 ;  $p = 0,74$ ).

Le reste des études que nous avons pu consulter ne permettent pas de comparer leurs résultats à ceux du nôtre, parce qu'il n'incluent que des GPA<sup>87,118</sup> ou parce que ils ne rendent pas d'information par groupes selon la classification histo-clinique classique<sup>90</sup>.

Concernant la mortalité, notre étude retrouvait un taux de survie et de survie sans évènement majeur significativement diminués dans le groupe PAM par rapport aux autres deux groupes, également significatif en comparant les groupes PAM et GPA uniquement. Les données de la littérature confirment nos résultats quant au risque majoré de mortalité des patients classés PAM contre ceux classés GPA, soit en signalant le diagnostic de PAM comme facteur prédicteur de mortalité comme les études de Solans-Laqué *et al.* (Odds ratio : 3,3 ; CI 95% : 2,1 – 5,1 ;  $p < 0,0001$ )<sup>154</sup> et Westman *et al.*

(HR : 1,917 ; CI 95% : 1,075 – 3,419 ; p = 0,025)<sup>148</sup> soit en signalant le diagnostic de GPA comme facteur protecteur comme l'étude de Mohammad *et al.* (HR : 0,40 ; CI 95% : 0,20 – 0,80 ; p = 0,01)<sup>152</sup>. Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant la mortalité des trois groupes de VAA selon la classification histo-clinique classique ni l'équivalent de notre variable composite « survie sans évènement majeur ».

## V. ARGUMENTS POUR UNE NOUVELLE CLASSIFICATION DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

Notre étude a été conçue pour étudier la relation entre la spécificité ANCA des VAA et le risque de présenter des ECM. Comme nous avons déjà évoqué, cette conception n'est pas aléatoire : elle répond à l'accumulation de connaissances scientifiques des dernières années qui signalent l'importance de la spécificité ANCA dans les différents aspects de la prise en charge des VAA.

En 2012 Lionaki *et al.* ont réalisé une étude qui comparait la pertinence de trois systèmes de classification des VAA pour la prédiction des rechutes, de la réponse au traitement, du pronostic rénal et de la mortalité. Les systèmes évalués étaient d'une part les critères de la *Chapel Hill Consensus Conference*<sup>2</sup>, d'une autre part l'algorithme proposé en 2007 par le groupe d'experts de l'Agence Européenne de Médecine<sup>156</sup> et finalement la spécificité ANCA<sup>6</sup>. Seulement la classification par spécificité ANCA a été utile pour prédire le risque de rechute, qui était plus important dans le groupe présentant des ANCA anti-PR3 (HR : 1,89 ; CI 95% : 1,33 - 2,69 ; p = 0,0004), aucun système n'ayant été jugé efficace dans la prédiction des autres variables.

Sur le plan génétique il est important de citer l'étude d'association pangénomique (ou *genome-wide association study*) réalisé par Lyons *et al.* sur une cohorte anglaise de patients atteints de VAA comparé à des contrôles sains<sup>42</sup>. Dans cette étude, l'association génétique avec la spécificité ANCA était plus forte que celle avec la classification histo-clinique classique : la présence d'ANCA anti-PR3 était associée aux gènes HLA-DP, SERPINA1 et PRTN3 tandis que la présence d'ANCA anti-MPO était associée uniquement au HLA-DQ.

Nous avons déjà mentionné l'étude réalisé par Berti *et al.* qui retrouvait des différences dans le profil cytokinique des patients atteints de VAA selon leur spécificité ANCA<sup>43</sup>. Cette étude a également étudié le profil cytokinique des patients selon la classification histo-clinique classique retrouvant des profils différents, mais cette différence était moins importante que dans la classification selon spécificité ANCA.

Des différences ont été également signalées sur le plan clinique. L'étude réalisé par Néel *et al.* sur une cohorte française de patients atteints de VAA a montré une association entre la présence de bronchiectasies et les ANCA anti-MPO (p < 0,0001)<sup>9</sup>. Dans l'étude de Comarmond *et al.* 88% des patients présentant une fibrose pulmonaire présentaient des ANCA anti-MPO<sup>157</sup>. L'étude réalisé par Lionaki *et al.* mentionné préalablement a également trouvé des différences dans la présentation clinique selon la spécificité ANCA : la majorité des patients présentant une atteinte rénale isolée présentaient des ANCA anti-MPO (81%) tandis ceux présentant une atteinte osseuse ou déformation nasale avait plus fréquemment des ANCA anti-PR3 (94%)<sup>6</sup>.

Concernant la réponse au traitement l'étude réalisée par Unizony *et al.* sur la cohorte de l'étude RAVE a retrouvé des différences entre les groupes selon spécificité ANCA : le traitement par rituximab était associé à un meilleur taux de rémission complète que le régime par cyclophosphamide et azathioprine dans le groupe présentant des ANCA anti-PR3 (65% contre 48% ;  $p = 0,04$ ), contrairement au groupe présentant des ANCA anti-MPO où il n'y avait pas de différence dans la réponse au traitement<sup>44</sup>.

Finalement, plusieurs études ont montré l'association entre le risque de rechute des VAA et la présence d'ANCA anti-PR3. En premier lieu nous retrouvons l'étude réalisée par Lionaki *et al.* que nous avons déjà mentionné : le risque de rechute était presque deux fois plus important dans le groupe présentant des ANCA anti-PR3 que dans le groupe présentant des ANCA anti-MPO<sup>6</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés par Slot *et al.* dans leur évaluation des rechutes des patients atteints de VAA, les rechutes étant plus fréquentes chez les patients présentant des ANCA anti-PR3 (HR : 3,2 ; CI 95% : 1,4 - 4,4 ;  $p = 0,002$ )<sup>158</sup>. En France, l'étude réalisée par Puéchal *et al.* sur la cohorte de l'essai WEGENT a également montré une association entre la présence d'ANCA anti-PR3 et le risque de rechutes (HR : 1,99 ; CI 95% : 1,29 - 3,08 ;  $p = 0,002$ ), la spécificité ANCA étant un prédicteur plus puissant de rechute que la classification histo-clinique classique<sup>159</sup>. Notre étude est cohérente avec les données de la littérature, montrant un taux de rechutes majeures et mineures plus important dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ comparé au groupe ANCA+ anti-MPO+ ( $p = 0,0489$  et  $p = 0,0254$  respectivement).

En 2016, Cornec *et al.* ont publié une révision de la littérature soutenant l'utilisation de la classification selon spécificité ANCA dans la prise en charge des VAA, argumentant qu'elle produit des groupes mieux définis que la classification histo-clinique classique<sup>7</sup>. Il existe donc un rationnel fort pour étudier les vascularites associés aux ANCA selon le prisme de la spécificité ANCA et les résultats de notre étude viennent s'ajouter aux données disponibles en montrant la relation entre spécificité ANCA et risque de survenue d'ECM ainsi que son effet sur la survie et la survie sans événement majeur.

## VI. FORCES ET LIMITES

Les forces de notre étude sont nombreuses et rendent ses conclusions intéressantes. D'une part, il s'agit d'une des plus grandes cohortes hospitalières de patients atteints de VAA analysés jusqu'au présent, comparable à celles des études de Wallace *et al.*, Solans-Laqué *et al.* et Flossman *et al.*<sup>41,151,154</sup>.

De plus, notre cohorte est composée en grande partie par des patients dont le diagnostic a été porté récemment (44% des diagnostics datant d'après 2015) ce qui rend la cohorte plus semblable en termes de stratégies thérapeutiques aux situations de la pratique courante actuelle.

Un autre point fort est le soin destiné à limiter les faux positifs, chaque dossier ayant été étudié de façon individuelle avant son inclusion indépendamment du diagnostic présumé afin de vérifier la présence des critères d'inclusion décrits dans la partie Matériel et Méthodes. De façon similaire, pour chaque dossier dont les informations concernant les complications cardiovasculaires étaient incomplètes à la période de censure de l'inclusion nous avons complété par un appel téléphonique au médecin traitant, permettant d'inclure des ECM qui seraient passés inaperçus autrement.

Finalement, nous avons inclus des critères composites pour affiner l'étude du risque cardiovasculaire dans notre cohorte avec l'évaluation de la catégorie composite incidence d'ECM et/ou décès cardiovasculaire et la survie sans évènement majeur (ECM et/ou décès). Ces critères composites ont des évidentes implications cliniques et contribuent à une augmentation de la puissance statistique de l'étude.

Concernant les limites de notre étude il faut signaler le manque de puissance statistique en probable relation avec le faible nombre d'évènements retrouvés correspondant au critère de jugement principal, ce qui peut expliquer l'absence de signification statistique de certaines tendances observées. Comme nous avons signalé il y a des raisons pour associer cette situation au fait d'un meilleur contrôle des VAA et leur risque cardiovasculaire depuis quelques années. Une autre explication est la définition d'ECM très exigeante utilisée dans notre étude qui incluait uniquement les IDM et les AVC, contrairement à la plupart des études qui utilisent des définitions plus larges incluant les complications thrombotiques ou l'insuffisance cardiaque entre autres<sup>4,160</sup>.

Un autre point faible de notre étude est le probable biais de sélection des patients issu du fait qu'il s'agit d'une cohorte hospitalière dont la plupart des patients sont suivis au sein d'un centre hospitalier universitaire. Ce biais explique potentiellement le plus grand nombre de rechutes majeures par rapport aux rechutes mineures observées.

Finalement, tandis qu'il est généralement admis l'existence d'une relation indirecte entre niveau socio-économique et risque cardiovasculaire notre étude ne dispose malheureusement pas d'information

concernant le niveau socio-économique des patients inclus, ce qui peut être à l'origine d'un biais de confusion<sup>161</sup>.

## CONCLUSION :

Nous présentons dans ce travail les résultats de l'étude réalisé sur une cohorte française de patients atteints de VAA.

Notre étude a retrouvé un risque de présenter des ECM plus important chez les patients présentant des ANCA anti-MPO que chez les patients présentant des ANCA anti-PR3. Par ailleurs, les ECM surviennent plus précocement chez les patients présentant des ANCA anti-MPO.

Notre étude a également montré que la présence d'ANCA anti-MPO est associée à un pronostic péjoratif tant sur la survie que sur la survie sans évènement majeur.

Ces résultats soutiennent l'idée d'une différence phénotypique et évolutive des VAA selon leur spécificité ANCA. Des études supplémentaires semblent nécessaires pour évaluer l'intérêt d'une prise en charge spécifique des patients selon leur spécificité ANCA notamment concernant la prévention du risque de survenue d'ECM.



Accord 17/2/23

Professeur Laurent ALRIC  
Médecine Interne-Immunologie Clinique  
Pôle Digestif  
Bât H2-Hôpital Rangueil  
31059 TOULOUSE CEDEX  
RPPS : 10002872272  
CHU de Toulouse: 26310012500016

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY

22/02/23



## BIBLIOGRAPHIE

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71. doi:10.1038/s41572-020-0204-y
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-1010. doi:10.1136/ard.2007.071936
4. Mourguet M, Chauveau D, Faguer S, et al. Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Autoimmun*. 2019;96:134-141. doi:10.1016/j.jaut.2018.09.004
5. Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1003-1010. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201750
6. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-3462. doi:10.1002/art.34562
7. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):570-579. doi:10.1038/nrrheum.2016.123
8. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):209-218. doi:10.1111/cei.13530
9. Néel A, Espitia-Thibault A, Arrigoni PP, et al. Bronchiectasis is highly prevalent in anti-MPO ANCA-associated vasculitis and is associated with a distinct disease presentation. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):70-76. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.12.002
10. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-473. doi:10.1038/nrrheum.2014.103
11. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease? *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):185-189. doi:10.1016/j.jbspin.2017.05.004
12. Zhang R, Brennan ML, Shen Z, et al. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46116-46122. doi:10.1074/jbc.M209124200
13. Khine HW, Teiber JF, Haley RW, Khera A, Ayers CR, Rohatgi A. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017;263:156-162. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007

14. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-137. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031
15. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i14-22. doi:10.1093/ndt/gfv022
16. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383. doi:10.1002/art.41773
17. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
18. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
19. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17-28. doi:10.1097/00005792-199601000-00003
20. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):586-594. doi:10.1002/art.23198
21. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):33-39. doi:10.1681/ASN.V7133
22. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-680. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi:10.1056/NEJMoa0909905
24. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi:10.1056/NEJMoa0909169
25. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2688-2704. doi:10.1681/ASN.2019111197
26. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2461-2469. doi:10.1002/art.21142
27. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, et al. Brief Report: Long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(10):3472-3477. doi:10.1002/art.34547

28. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):399-405. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245
29. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(11):2175-2186. doi:10.1002/art.40205
30. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179
31. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
32. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780. doi:10.1056/NEJMoa1404231
33. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med*. 2003;114(6):463-469. doi:10.1016/s0002-9343(03)00077-9
34. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(21):2381-2388. doi:10.1001/jama.2010.1658
35. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-553. doi:10.1016/j.ejim.2015.04.022
36. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-1932. doi:10.1056/NEJMoa1702079
37. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, et al. Updated guidelines (2021) for management and follow-up of asthmatic patients of the French Society of Pneumology (SPLF) and the French Society of Pediatric Pneumology and Allergology (SP2A). Short version. *Respir Med Res*. 2022;81:100898. doi:10.1016/j.resmer.2022.100898
38. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983;98(1):76-85. doi:10.7326/0003-4819-98-1-76
39. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med*. 1996;101(2):129-134. doi:10.1016/s0002-9343(96)80066-0
40. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-1043. doi:10.1136/ard.2009.109389

41. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778
42. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214-223. doi:10.1056/NEJMoa1108735
43. Berti A, Warner R, Johnson K, et al. Brief Report: Circulating Cytokine Profiles and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Specificity in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1114-1121. doi:10.1002/art.40471
44. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166-1169. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208073
45. Bäck M, Yurdagül A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):389-406. doi:10.1038/s41569-019-0169-2
46. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
47. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):653-667. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306256
48. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:367359. doi:10.1155/2014/367359
49. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):99-106. doi:10.1038/ncprheum0092
50. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2002;1(6):338-347. doi:10.1016/s1568-9972(02)00100-3
51. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929-934. doi:10.1136/ard.2010.143396
52. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gerli R, et al. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: An update. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):849-852. doi:10.1016/j.autrev.2010.08.002
53. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Díaz C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in latin america. *Arthritis*. 2012;2012:371909. doi:10.1155/2012/371909
54. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med*. 1975;58(2):243-264. doi:10.1016/0002-9343(75)90575-6
55. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-225. doi:10.1016/0002-9343(76)90431-9

56. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.12.002
57. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(2):116-122. doi:10.2174/157340308784245775
58. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-2337. doi:10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i
59. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2503-2511. doi:10.1002/art.38731
60. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430
61. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol.* 1996;149(2):675-685.
62. Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2001;104(2):197-202. doi:10.1161/01.cir.104.2.197
63. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992;339(8798):883-887. doi:10.1016/0140-6736(92)90926-t
64. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation.* 2004;110(17):2552-2558. doi:10.1161/01.CIR.0000143225.07377.EA
65. Xu Q, Willeit J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1993;341(8840):255-259. doi:10.1016/0140-6736(93)92613-x
66. Cederholm A, Svenungsson E, Stengel D, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2869-2876. doi:10.1002/art.20432
67. de Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:362-371. doi:10.1196/annals.1361.078
68. Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;17(2):95-105. doi:10.1023/B:THRO.0000037664.77460.d8
69. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J.* 2000;21(19):1584-1590. doi:10.1053/euhj.1999.1982
70. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006;5(5):331-337. doi:10.1016/j.autrev.2005.12.006

71. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-1397. doi:10.1056/NEJMoa032804
72. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):258-264. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303567
73. Bacon PA. Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: new developments and therapeutic prospects. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(1):49-55. doi:10.1097/01.bor.0000149084.16639.b0
74. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II2-10. doi:10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38
75. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):513-523. doi:10.1038/nrrheum.2013.91
76. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):8-13. doi:10.1161/01.atv.14.1.8
77. Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF- $\alpha$  and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine*. 2012;58(3):424-430. doi:10.1016/j.cyto.2012.02.010
78. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4427. doi:10.3390/jcm10194427
79. de Leeuw K, Sanders JS, Stegeman C, Smit A, Kallenberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):753-759. doi:10.1136/ard.2004.029033
80. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart*. 2007;93(1):96-99. doi:10.1136/hrt.2006.088443
81. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):162-167. doi:10.1136/ard.62.2.162
82. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):581-588. doi:10.1002/art.20002
83. Booth AD, Jayne DRW, Kharbanda RK, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*. 2004;109(14):1718-1723. doi:10.1161/01.CIR.0000124720.18538.DD
84. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. *Trends Immunol*. 2005;26(10):550-556. doi:10.1016/j.it.2005.08.007
85. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3493-3500. doi:10.1002/art.24957

86. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):588-596. doi:10.1002/acr.20433
87. Aviña-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2752-2759. doi:10.1002/art.39762
88. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):555-562. doi:10.1093/rheumatology/kex338
89. Nygaard L, Polcwiartek C, Nelveg-Kristensen KE, et al. Long-term cardiovascular outcomes and temporal trends in patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis: a Danish nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):735-746. doi:10.1093/rheumatology/keac386
90. Englund M, Merkel PA, Tomasson G, Segelmark M, Mohammad AJ. Comorbidities in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis versus the General Population. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1553-1558. doi:10.3899/jrheum.151151
91. Eardley KS, Smith SW, Cockwell P. Chemokines in vasculitis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;1:26-35. doi:10.2741/E3
92. Pagnoux C, Chironi G, Simon A, Guillevin L. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:11-21. doi:10.1196/annals.1381.002
93. Buckley CD, Rainger GE, Nash GB, Raza K. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):860-863. doi:10.1093/rheumatology/keh542
94. Little MA, Bhangal G, Smyth CL, et al. Therapeutic effect of anti-TNF-alpha antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):160-169. doi:10.1681/ASN.2005060616
95. McAdoo SP, Pusey CD. Is there a role for TNF $\alpha$  blockade in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis? *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl\_1):i80-i88. doi:10.1093/ndt/gfw361
96. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.
97. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352(4):351-361. doi:10.1056/NEJMoa041884
98. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101(8):841-843. doi:10.1161/01.cir.101.8.841
99. Chironi G, Simon A, Hugel B, et al. Circulating leukocyte-derived microparticles predict subclinical atherosclerosis burden in asymptomatic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2775-2780. doi:10.1161/01.ATV.0000249639.36915.04

100. Brogan PA, Shah V, Brachet C, et al. Endothelial and platelet microparticles in vasculitis of the young. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):927-936. doi:10.1002/art.20199
101. Bjerke V, Halvorsen B, Damås JK, et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1659-1663. doi:10.1136/ard.2003.017954
102. Monach PA, Tomasson G, Specks U, et al. Circulating markers of vascular injury and angiogenesis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3988-3997. doi:10.1002/art.30615
103. Tomasson G, Lavalley M, Tanriverdi K, et al. Relationship between markers of platelet activation and inflammation with disease activity in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1048-1054. doi:10.3899/jrheum.100735
104. Swets BP, Brouwer DA, Tervaert JW. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Clin Exp Immunol.* 2001;124(1):163-167. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01488.x
105. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy<sup/>. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):22-26. doi:10.1016/j.tcm.2018.05.010
106. Slot MC, Theunissen R, van Paassen P, Damoiseaux JGMC, Tervaert JWC. Evaluation of antibodies against human HSP60 in patients with MPO-ANCA associated glomerulonephritis: a cohort study. *J Autoimmune Dis.* 2006;3:4. doi:10.1186/1740-2557-3-4
107. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Med.* 2012;41(10):996-1003. doi:10.1016/j.lpm.2012.07.007
108. van Haelst PL, Asselbergs FW, van Doormaal JJ, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with premature atherosclerosis: prevalence and association with risk factors. *J Intern Med.* 2002;251(1):29-34. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00920.x
109. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7622. doi:10.3390/ijms22147622
110. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):545-559. doi:10.1530/EJE-07-0455
111. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003432. doi:10.1371/journal.pmed.1003432
112. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-489. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624
113. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-415. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009122

114. Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand.* 1983;213(5):351-355. doi:10.1111/j.0954-6820.1983.tb03750.x
115. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):842-845. doi:10.1136/ard.62.9.842
116. Castel M, Despas F, Modesto A, et al. [Cardiotoxicity of chemotherapies]. *Presse Med.* 2013;42(1):26-39. doi:10.1016/j.lpm.2012.04.014
117. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-2406. doi:10.1056/NEJMoa035471
118. Faurischou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1187-1192. doi:10.1002/art.24386
119. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 2022;269(1):159-183. doi:10.1007/s00415-020-10362-z
120. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):356-362. doi:10.1111/jcpt.12522
121. Mehrpooya M, Vaseghi G, Eshraghi A, Eslami N. Delayed Myocardial Infarction Associated With Rituximab Infusion: A Case Report and Literature Review. *Am J Ther.* 2016;23(1):e283-287. doi:10.1097/MJT.0000000000000214
122. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1821-1824. doi:10.1002/art.24308
123. Kerekes G, Soltész P, Dér H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(6):705-710. doi:10.1007/s10067-009-1095-1
124. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202-207. doi:10.3346/jkms.2016.31.2.202
125. Houben E, Mendel A, Carette S, Voskuyl AE, Penne EL, Pagnoux C. Predictors of fatal and non-fatal cardiovascular events in ANCA-associated vasculitis: Data from the Toronto CanVasc cohort. *Joint Bone Spine.* 2020;87(3):221-224. doi:10.1016/j.jbspin.2019.12.005
126. Zachary Wallace, Serena Fu, Yuqing Zhang, John H Stone, Hyon Choi. CARDIOVASCULAR DISEASE IS THE MOST COMMON CAUSE OF DEATH IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS (AAV). *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;Volume 58(Issue Supplement 2). doi:https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez059.048
127. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-678.

128. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-380. doi:10.1002/art.1780400222
129. McClure M, Jones RB. Treatment of Relapses in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):967-969. doi:10.2215/CJN.06250519
130. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart.* 2018;13(4):305-338. doi:10.1016/j.gheart.2018.08.004
131. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
132. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
133. Terrier B. [Treatment of ANCA-associated vasculitides: Certainties and controversies]. *Nephrol Ther.* 2019;15 Suppl 1:S7-S12. doi:10.1016/j.nephro.2019.02.008
134. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-779. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733
135. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):1117-1127. doi:10.1002/art.39011
136. Terrier B, Darbon R, Durel CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(Suppl 2):351. doi:10.1186/s13023-020-01621-3
137. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110(7):955-963. doi:10.1172/JCI15918
138. Little MA, Al-Ani B, Ren S, et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One.* 2012;7(1):e28626. doi:10.1371/journal.pone.0028626
139. Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF, Molema G, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(4):433-440.
140. Arends CM, Weiss M, Christen F, et al. Clonal hematopoiesis in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Haematologica.* 2020;105(6):e264-e267. doi:10.3324/haematol.2019.223305
141. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1701719

142. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Cardiology*. 2015;199:170-179. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.087
143. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):640-644. doi:10.3109/14397595.2013.857582
144. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 2019;10(1):5120. doi:10.1038/s41467-019-12515-9
145. Jiang XD, Guo S, Zhang WM. Acute myocardial infarction induced by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(34):10702-10707. doi:10.12998/wjcc.v9.i34.10702
146. Chai JT, McGrath S, Lopez B, Dworakowski R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) masquerading as acute ST-elevation myocardial infarction with complete resolution after immunosuppressive therapy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;2(3):yty075. doi:10.1093/ehjcr/yty075
147. Bigny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):83-91. doi:10.1002/art.20082
148. Westman KWA, Selga D, Isberg PE, Bladström A, Olsson H. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2926-2933. doi:10.1097/01.asn.0000093256.18266.22
149. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):71-79. doi:10.1093/rheumatology/kev286
150. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1566-1574. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210942
151. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2308-2315. doi:10.1093/rheumatology/kez589
152. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1560-1565. doi:10.1093/rheumatology/kep304
153. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1403-1411. doi:10.1093/ndt/gfh161
154. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA

- specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6083. doi:10.1097/MD.00000000000006083
155. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98(2):97-111. doi:10.1093/qjmed/hci015
156. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-227. doi:10.1136/ard.2006.054593
157. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):340-349. doi:10.1097/MD.0000000000000217
158. Slot MC, Tervaert JWC, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):269-273. doi:10.1002/art.20234
159. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):690-701. doi:10.1002/art.39450
160. Roubille C, Henriquez S, Mercuzot C, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on the Occurrence of Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitides. *J Clin Med*. 2021;10(11):2299. doi:10.3390/jcm10112299
161. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*. 2018;137(20):2166-2178. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652

## ANNEXES

### Annexe 1 : Causes de mortalité dans notre population.

Cause du décès	Nombre de patients (% du total de décès)
<b>Infection</b>	10 (14)
<b>Cardiovasculaire</b>	7 (10)
- AVC	1
- IDM	1
- Insuffisance cardiaque	3
- Ischémie mésentérique	2
<b>Cancer</b>	7 (10)
<b>Activité de la vascularite</b>	2 (3)
<b>Autres</b>	8 (11)
- AEG, défaillance multiviscérale	2
- Traumatisme	1
- Embolie gazeuse	1
- Syndrome occlusif	1
- SDRA de cause inconnue	3
<b>Inconnue</b>	36 (51)
<b>Total</b>	70 (100)

Tableau 4 : Causes de mortalité dans la population étudiée.

AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus de myocarde ; AEG : altération de l'état général ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu.

## Annexe 2 : Evènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire.

Afin d'être exhaustifs dans l'évaluation du risque cardiovasculaire dans notre population nous avons créé une catégorie composite utilisant comme évènement la survenue d'un ECM et/ou d'un décès de cause cardiovasculaire. Le taux d'incidence pour ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire est de 10,24 pour 1000 patients-années avec une incidence cumulée à 5 et 10 ans de 5,23% et 10,17% respectivement. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire est de 7,42 (DS : 7,04) années. La Figure 12 représente l'incidence cumulée d'ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire.

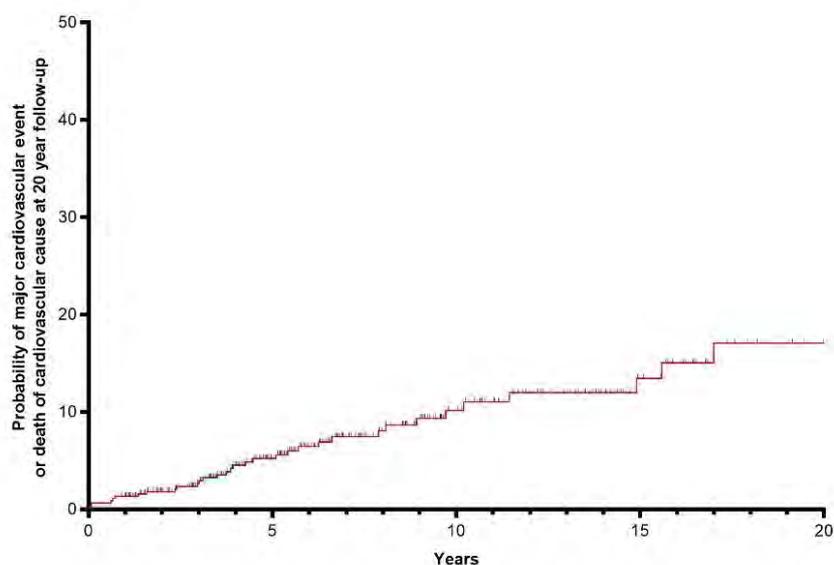


Figure 12 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire dans la population étudiée.

Nous avons également étudié la distribution par groupes de l'évènement composite ECM et/ou d'un décès de cause cardiovasculaire, retrouvant 10 (6%) dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, 19 (8%) dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et 6 (15%) dans le groupe ANCA-. L'analyse statistique n'a pas retrouvé de différence significative entre les groupes. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de la VAA et la survenue d'ECM et/ou décès est de 3,68 (DS : 2,90) années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+, de 5,71 (DS : 5,99) années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+ et de 8,58 (DS : 5,16) années dans le groupe ANCA-, cette différence étant statistiquement significative dans la comparaison des groupes ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+. ( $p < 0,0001$ ).

Ajusté pour le temps, le taux d'incidence de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire est de 6,99 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-PR3+, de 13,11 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA+ anti-MPO+ et de 13,35 pour 1000 patients-années dans le groupe ANCA-. La comparaison de l'incidence de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire est en faveur d'une plus importante incidence dans le groupe ANCA+ anti-MPO+

mais cette tendance n'est pas statistiquement significative ni dans la comparaison des trois groupes ( $p = 0,2255$ ) ni entre les deux groupes majoritaires, soit ANCA+ anti-PR3+ et ANCA+ anti-MPO+ ( $p = 0,1761$ ). L'analyse correspondant réalisée entre les groupes ANCA+ et ANCA- ne retrouvait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,2912$ ). La Figure 13 montre la courbe d'incidence de l'évènement composite ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire par groupes selon spécificité ANCA. La courbe d'incidence d'ECM et/ou décès de cause cardiovasculaire selon positivité ANCA est présentée dans l'Annexe 3.

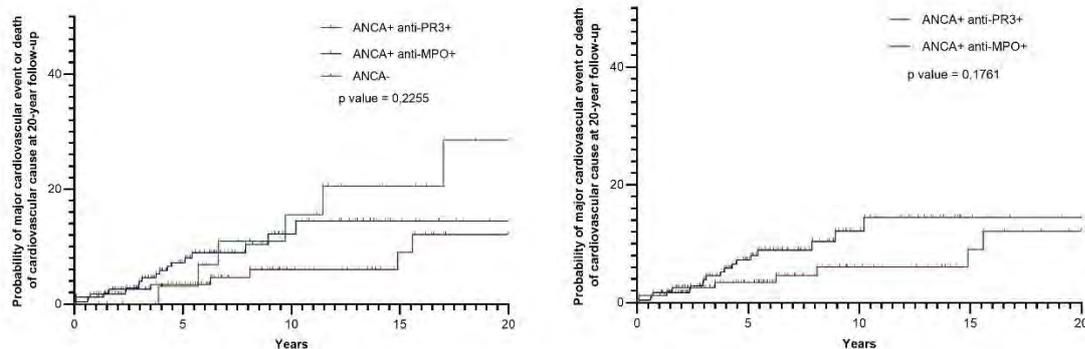


Figure 13 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire dans les groupes statut ANCA et selon positivité ANCA.

ANCA : *anti neutrophil cytoplasmic antibodies* ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myélopéroxydase.

Annexe 3 : Courbes d'incidence et de survie selon positivité ANCA.

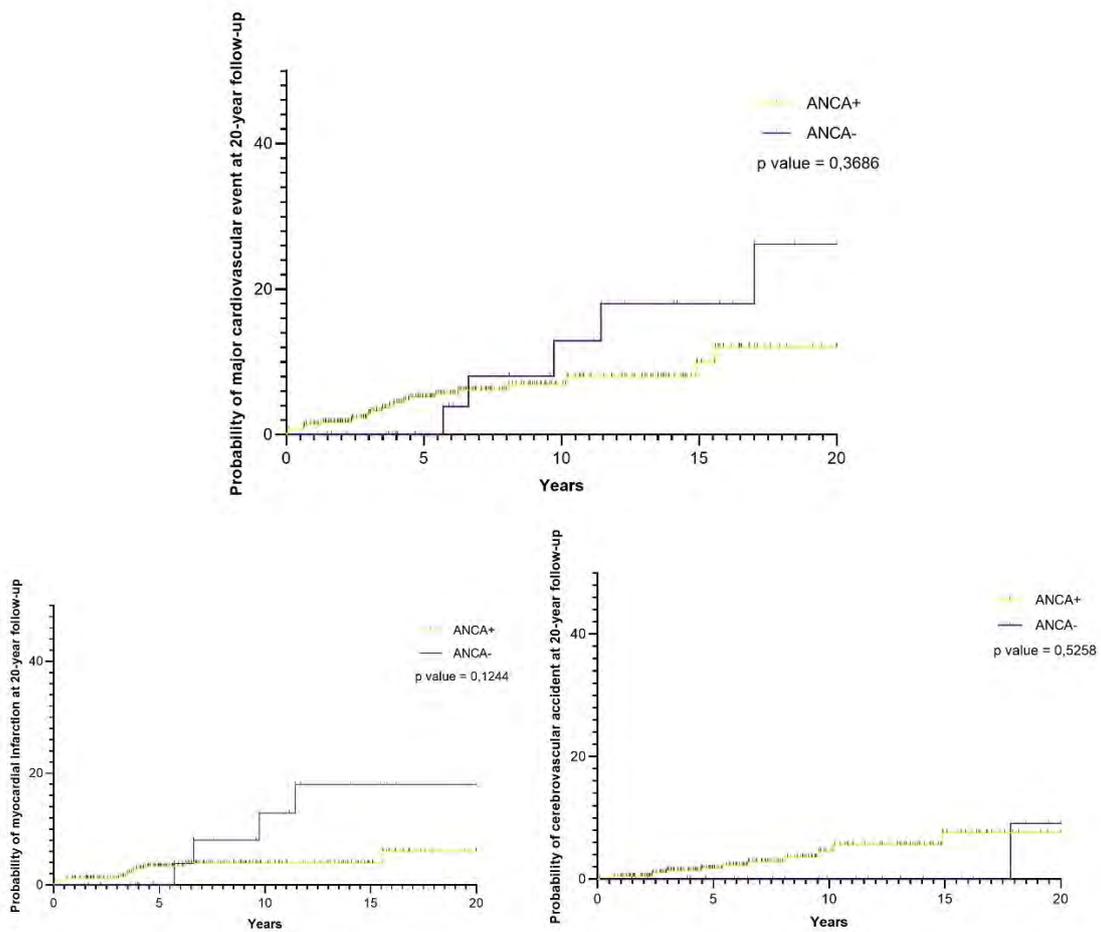


Figure 14 : Incidences cumulées d'évènements cardiovasculaires majeurs (haut), infarctus de myocarde (bas gauche) et accidents vasculaires cérébraux (bas droite) selon la positivité ANCA (*anti neutrophil cytoplasmic antibodies*).

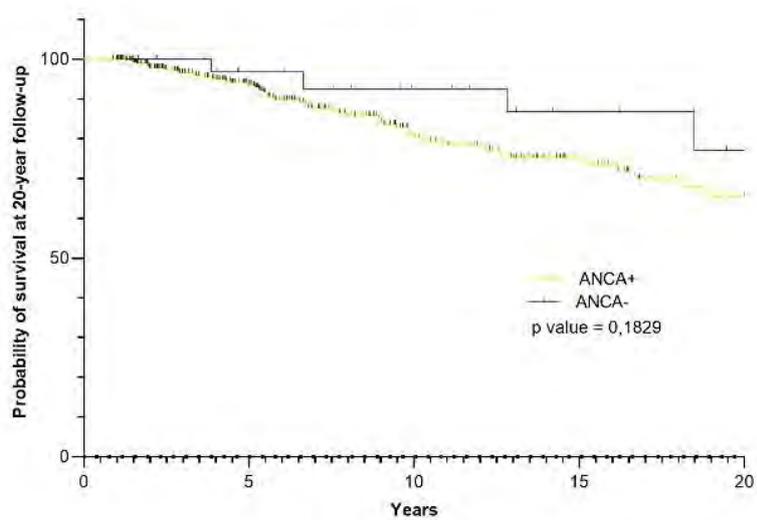


Figure 15 : Courbe de survie selon positivité ANCA (*anti neutrophil cytoplasmic antibodies*).

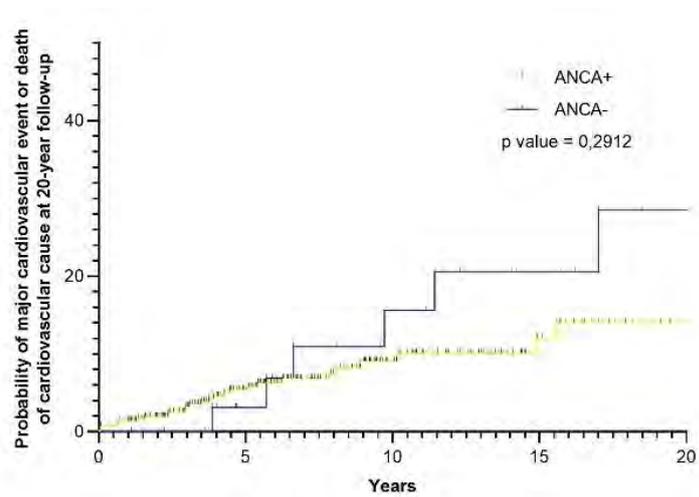


Figure 16 : Incidence cumulée d' évènements cardiovasculaires majeurs et/ou décès de cause cardiovasculaire selon positivité ANCA (anti neutrophil cytoplasmic antibodies).

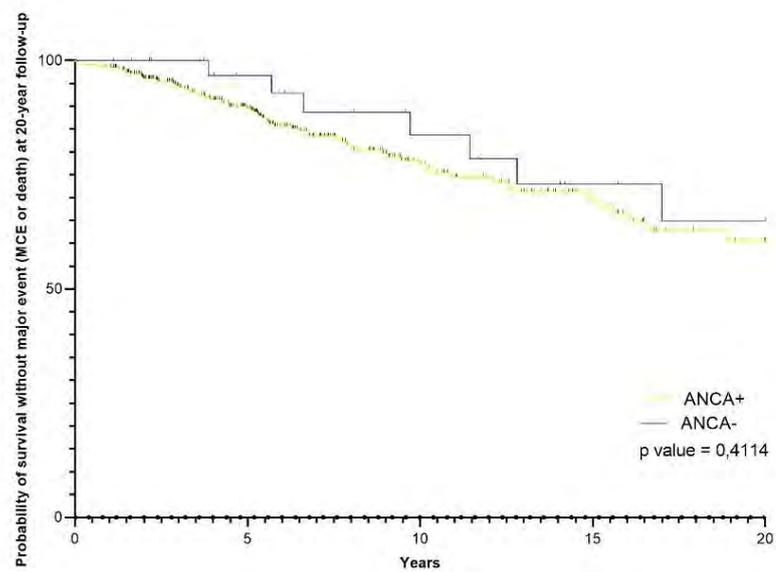


Figure 17 : probabilité de survie sans évènement majeur (évènement cardiovasculaire majeur et/ou décès) selon positivité ANCA.

ANCA : anti neutrophil cytoplasmic antibodies ; MCE : major cardiovascular event ou évènement cardiovasculaire majeur.

Annexe 4 : Courbes d'incidence d'ECM, d'IDM et d'AVC et courbes de survie et survie sans évènement majeur à 10 ans de suivi.

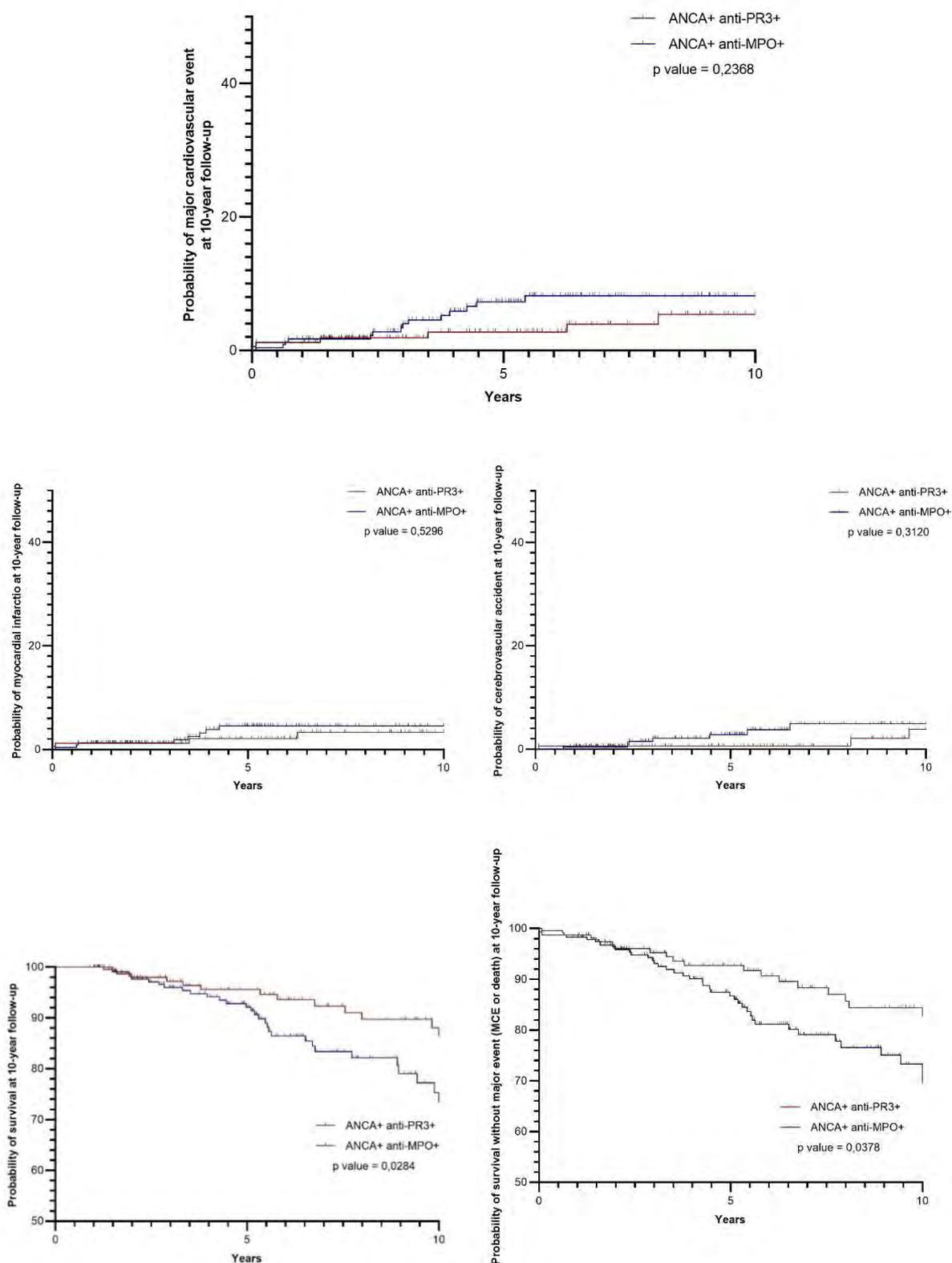


Figure 18 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs (haut), infarctus de myocarde (milieu gauche), accidents vasculaires cérébraux (milieu droite) et courbes de survie (bas gauche) et survie sans évènement majeur (bas droite) dans les groupes ANCA+ anti-PR3 et ANCA+ anti-MPO+.

ANCA : anti neutrophil cytoplasmic antibodies ; PR3 : protéinase 3 ; MPO : myéloperoxydase ; MCE : major cardiovascular event ou évènement cardiovasculaire majeur.

Annexe 5 : Courbes selon classification histo-clinique classique.

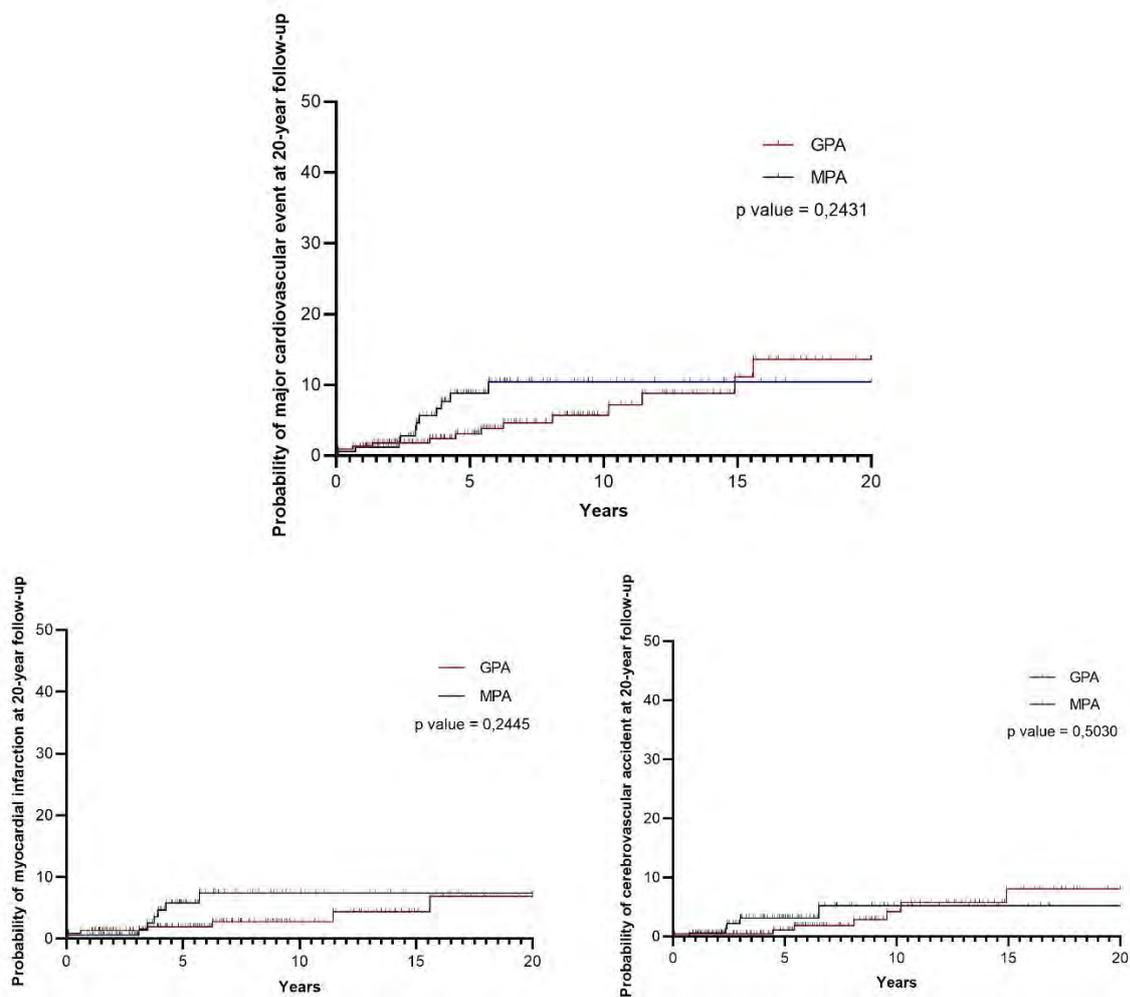


Figure 19 : Incidence cumulée d'événements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM.  
GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique.

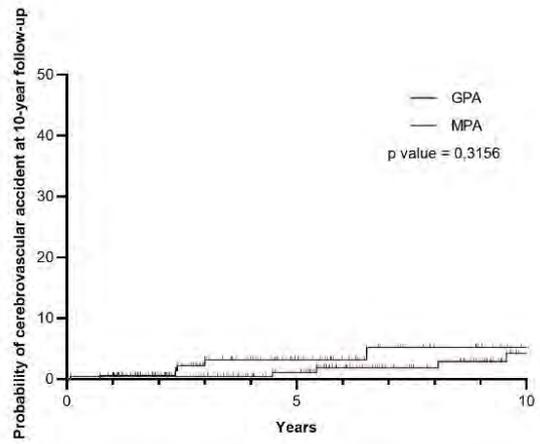
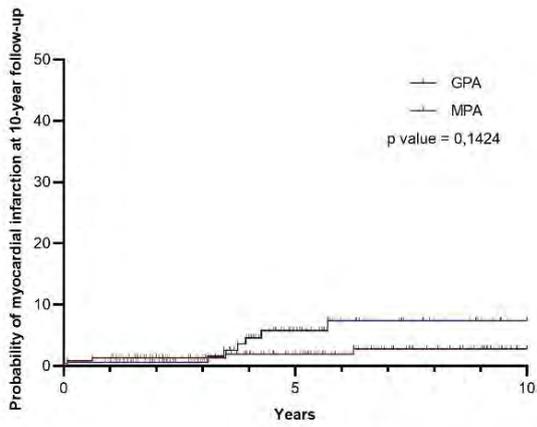
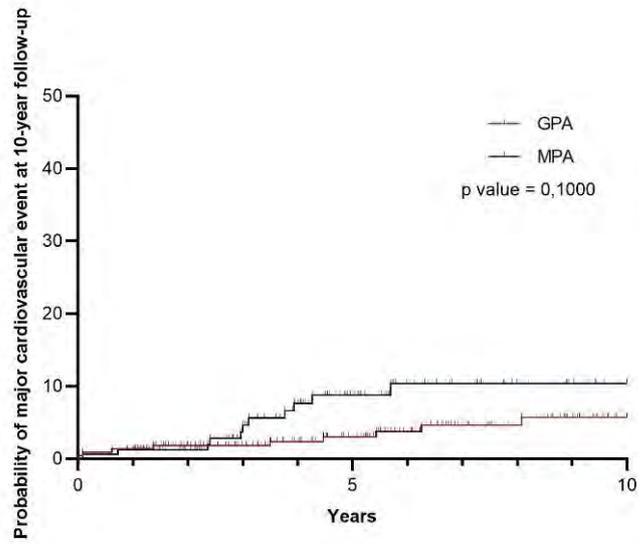


Figure 20 : Incidence cumulée d'évènements cardiovasculaires majeurs, infarctus de myocarde et accidents vasculaires cérébraux à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM.

GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique.

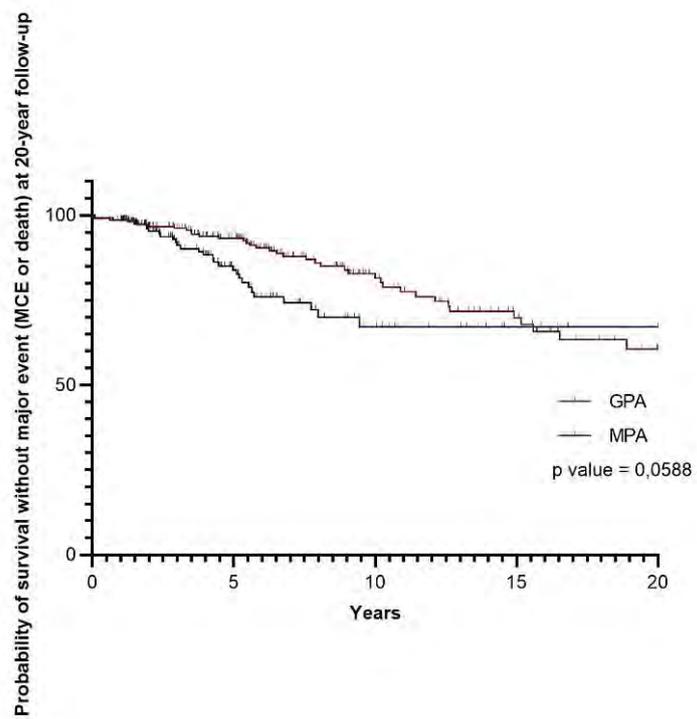
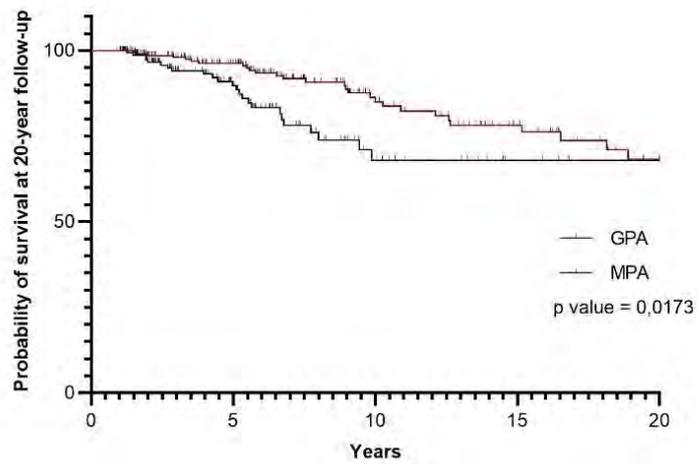


Figure 21 : Probabilité de survie (gauche) et survie sans évènement majeur (droite) à 20 ans de suivi dans les groupes GPA et PAM.

GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique ; MCE : *major cardiovascular event* ou évènement cardiovasculaire majeur.

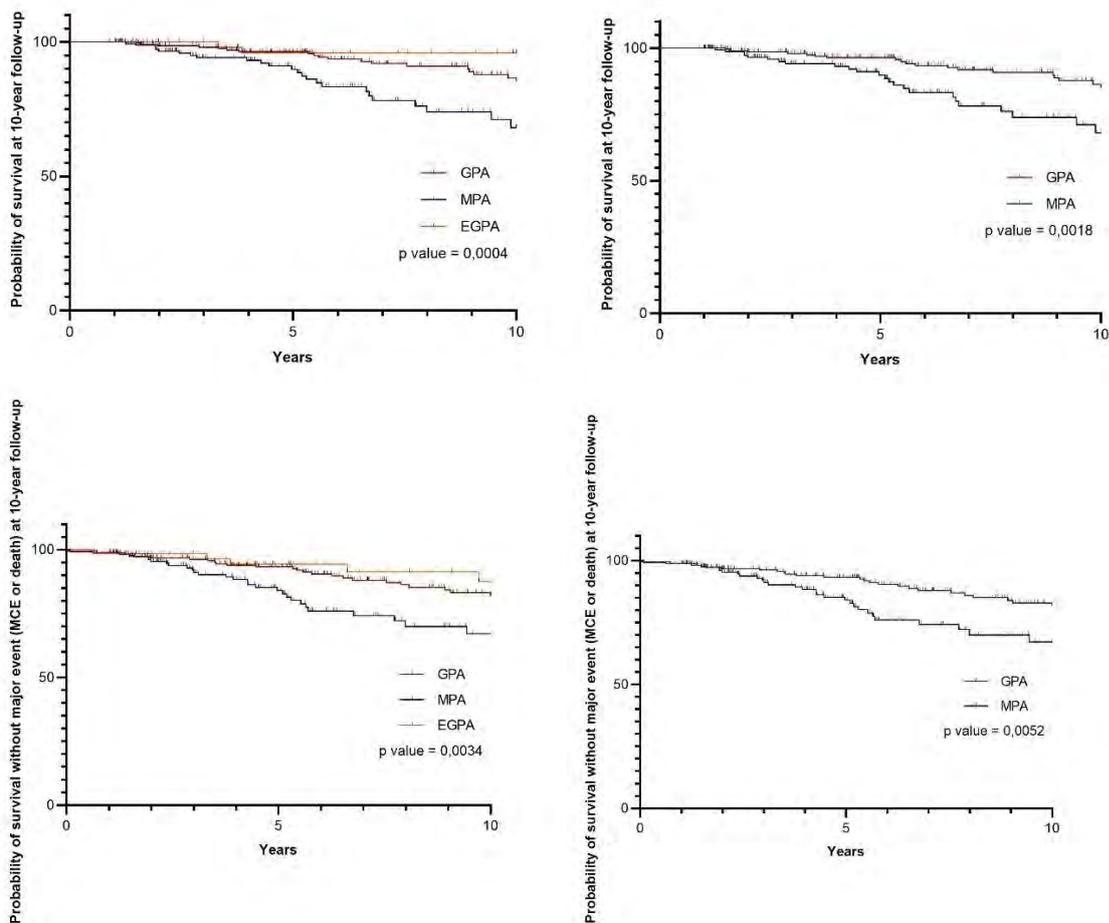


Figure 22 : Courbes de survie et survie sans évènement majeur à 10 ans de suivi dans les groupes GPA, PAM et GEPA (gauche) et dans les groupes GPA et PAM (droite).

GPA : *granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose avec polyangéite ; MPA : *microscopic polyangiitis* ou polyangéite microscopique ; EGPA : *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; MCE : *major cardiovascular event* ou évènement cardiovasculaire majeur.



## *Serment d'Hippocrate*

*«Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»*

**ANALYSE DE LA RELATION ENTRE LA SPECIFICITE ANCA ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE  
AU COURS DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

Les patients atteints de vascularites associées aux ANCA présentent un risque cardiovasculaire accru par rapport à la population générale. D'autre part, la classification des vascularites associées aux ANCA selon leur spécificité ANCA est proposée par certains auteurs comme étant plus pertinente que la classification histo-clinique classique. Nous avons étudié la relation entre spécificité ANCA et le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en réalisant une étude rétrospective sur une cohorte de 454 patients atteints de vascularites associées aux ANCA. Les patients présentant des ANCA anti-MPO sont plus à risque de présenter des évènements cardiovasculaires majeurs mais cette association n'est pas statistiquement significative. Les ANCA anti-MPO sont également associés à une moins bonne survie et survie sans évènement majeur (défini comme l'absence de survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur et/ou du décès). Ces résultats confortent l'idée d'une différence phénotypique entre les vascularites associées aux ANCA selon leur spécificité ANCA.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Analysis of the impact of ANCA specificity on cardiovascular risk in ANCA-associated vasculitis.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** vascularite associée à ANCA, protéinase 3, myéloperoxydase, granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, évènement cardiovasculaire majeur, infarctus de myocarde, accident vasculaire cérébral.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de Santé de Toulouse  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Grégory PUGNET